

## Verwendung von Thienopyrimidinen

### HINTERGRUND DER ERFINDUNG

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen und/oder neue Verwendungen von Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere von solchen, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

15

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der Tyrosinkinasen und/oder Serin/Threonin-Kinasen eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung von kinasebedingter Krankheiten.

20

25

30

35

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen sowie die Verwendung von Verbindungen, die die Signaltransduktion der Tyrosinkinasen hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von tyrosinkinasebedingten Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumorentstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augenerkrankungen, wie altersbedingte Makula-Degeneration, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen, Arthritis, Thrombose, Fibrose, Glomerulonephritis, Neurodegeneration, Psoriasis, Restenose, Wundheilung, Transplantatabstossung, metabolische und Erkrankungen des Immunsystems, auch Autoimmunerkrankungen, Zirrhose, Diabetes und Erkrankungen der Blutgefäße, dabei auch Instabilität und Durchlässigkeit (Permeabilität) und dergleichen bei Säugetieren.

Bei den Tyrosinkinasen handelt es sich um eine Klasse von Enzymen mit mindestens 400 Mitgliedern, die die Übertragung des endständigen Phosphats des Adenosintriphosphats (gamma-Phosphat) auf Tyrosinreste bei Proteinsubstraten katalysieren. Man nimmt an, dass den Tyrosin-

5 kinasen bei verschiedenen Zellfunktionen über die Substratphosphorylierung eine wesentliche Rolle bei der Signaltransduktion zukommt. Obwohl die genauen Mechanismen der Signaltransduktion noch unklar sind, wurde gezeigt, dass die Tyrosinkinasen wichtige Faktoren bei der Zellproli-

10 feration, der Karzinogenese und der Zelldifferenzierung darstellen. Die Tyrosinkinasen lassen sich in Rezeptor-Tyrosinkinasen und zytosolische Tyrosinkinasen einteilen. Die Rezeptor-Tyrosinkinasen weisen einen extrazellulären Teil, einen Transmembranteil und einen

15 intrazellulären Teil auf, während die zytosolischen Tyrosinkinasen ausschließlich intrazellulär vorliegen. (siehe Reviews von Schlessinger und Ullrich, Neuron 9, 383-391 (1992) und 1-20 (1992)).

Die Rezeptor-Tyrosinkinasen bestehen aus einer Vielzahl von Transmembranrezeptoren mit unterschiedlicher biologischer Wirksamkeit. So

20 wurden ungefähr 20 verschiedene Unterfamilien von Rezeptor-Tyrosinkinasen identifiziert. Eine Tyrosinkinase-Unterfamilie, die die Bezeichnung HER-Unterfamilie trägt, besteht aus EGFR, HER2, HER3 und HER4. Zu den Liganden dieser Rezeptor-Unterfamilie zählen der Epithel-Wach-

25 tumsfaktor, TGF- $\alpha$ , Amphiregulin, HB-EGF, Betacellulin und Heregulin. Die Insulin-Unterfamilie, zu der INS-R, IGF-IR und IR-R zählen, stellt eine weitere Unterfamilie dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen dar. Die PDGF-

Unterfamilie beinhaltet den PDGF- $\alpha$ - and - $\beta$ -Rezeptor, CSFIR, c-kit und FLK-II. Außerdem gibt es die FLK-Familie, die aus dem Kinaseinsert-

30 domänenrezeptor (KDR), der fötalen Leberkinase-1 (FLK-1), der fötalen Leberkinase-4 (FLK-4) und der fms-Tyrosinkinase-1 (flt-1) besteht. Die PDGF- und FLK-Familie werden üblicherweise aufgrund der zwischen den

beiden Gruppen bestehenden Ähnlichkeiten gemeinsam diskutiert. Für

35 eine genaue Diskussion der Rezeptor-Tyrosinkinasen siehe die Arbeit von

Plowman et al., *DN & P* 7(6):334-339, 1994, die hiermit durch Bezugnahme aufgenommen wird.

Zu den RTKs (Rezeptor-Tyrosin-Kinasen) gehören auch TIE2 und seine Liganden Angiopoietin 1 und 2. Es werden mittlerweile immer mehr Homologe dieser Liganden gefunden, deren Wirkung im Einzelnen noch nicht klar nachgewiesen wurde. Als Homologes von TIE2 ist TIE1 bekannt. Die TIE RTKs werden selektiv auf Endothelzellen exprimiert und finden ihre Aufgabe bei Prozessen der Angiogenese und Maturierung der Blutgefäße. Dadurch können sie insbesondere bei Erkrankungen des Gefäßsystems und bei Pathologien, in denen Gefäße genutzt oder gar umgebildet werden, ein wertvolles Ziel sein. Ausser der Verhinderung der Gefäßneubildung und Maturierung kann auch die Stimulation von Gefäßneubildung ein wertvolles Ziel für Wirkstoffe sein. Bezug genommen wird auf Übersichtsarbeiten zur Angiogenese, Tumorentwicklung und Kinase Signalgebung von

G. Breier *Placenta* (2000) 21, Suppl A, *Trophoblast Res* 14, S11-S15

F. Bussolino et al. *TIBS* 22, 251 –256 (1997)

G. Bergers & L.E. Benjamin *Nature Rev Cancer* 3, 401-410

P. Blume-Jensen & J. Hunter *Nature* 411, 355-365 (2001)

M. Ramsauer & P. D'Amore *J. Clin. Invest.* 110, 1615-1617 (2002)

S. Tsigkos et al. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 933-941 (2003)

Beispiele für Kinase-Inhibitoren, die bereits in der Krebstherapie getestet werden, können L.K. Shawyer et al. *Cancer Cell* 1, 117-123(2002) und D. Fabbro & C. Garcia-Echeverria *Current Opin. Drug Discovery & Development* 5, 701-712 (2002) entnommen werden.

Die zytosolischen Tyrosinkinase bestehen ebenfalls aus einer Vielzahl von Unterfamilien, darunter Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, and LIMK. Jede dieser Unterfamilien ist weiter in verschiedene Rezeptoren unterteilt. So stellt zum Beispiel die Src-Unterfamilie eine der größten Unterfamilien dar. Sie beinhaltet Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck,

Fgr und Yrk. Die Src-Enzymunterfamilie wurde mit der Onkogenese in Verbindung gebracht. Für eine genauere Diskussion der zytosolischen Tyrosinkinasen, siehe die Arbeit von Bolen *Oncogene*, 8:2025-2031 (1993), die hiermit durch Bezugnahme aufgenommen wird.

5 Sowohl die Rezeptor-Tyrosinkinasen als auch die zytosolischen Tyrosinkinasen sind an Signalübertragungswegen der Zelle, die zu verschiedenen Leidenszuständen führen, darunter Krebs, Schuppenflechte und Hyperimmunreaktionen, beteiligt.

10 Es wurde vorgeschlagen, dass verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen sowie die an sie bindenden Wachstumsfaktoren eine Rolle bei den Angiogenese spielen, obwohl einige die Angiogenese indirekt fördern könnten (Mustonen und Alitalo, *J. Cell Biol.* 129:895-898, 1995). Eine  
15 dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen ist die fötale Leberkinase 1, auch FLK-1 genannt. Das menschliche Analog der FLK-1 ist der kinase-insert-domänenhaltige Rezeptor KDR, der auch unter der Bezeichnung Gefäßendothelzellenwachstumsfaktorrezeptor 2 bzw. VEGFR-2 bekannt ist, da er VEGF hochaffin bindet. Schließlich wurde die Maus-Version dieses  
20 Rezeptors auch ebenfalls NYK genannt (Oelrichs et al., *Oncogene* 8(1):11-15, 1993). VEGF und KDR stellen ein Ligand-Rezeptor-Paar dar, das eine wesentliche Rolle bei der Proliferation der Gefäßendothelzellen und der Bildung und Sprossung der Blutgefäße, die als Vaskulogenese bzw.  
25 Angiogenese bezeichnet werden, spielt.

Die Angiogenese ist durch eine übermäßig starke Aktivität des Gefäßendothelwachstumsfaktors (VEGF) gekennzeichnet. Der VEGF besteht eigentlich aus einer Familie von Liganden (Klagsburn und D'Amore, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 7:259-270, 1996). Der VEGF bindet  
30 den hochaffinen transmembranösen Tyrosinkinaserezeptor KDR und die verwandte fms-Tyrosinkinase-1, auch unter der Bezeichnung Flt-1 oder Gefäßendothelzellenwachstumsfaktorrezeptor 1 (VEGFR-1) bekannt. Aus Zellkultur- und Gen- Knockout-Versuchen geht hervor, dass jeder  
35 Rezeptor zu unterschiedlichen Aspekten der Angiogenese beiträgt. Der



KDR führt die mitogene Funktion des VEGF herbei, während Flt-1 nichtmitogene Funktionen, wie diejenigen, die mit der Zelladhäsion in Zusammenhang stehen, zu modulieren scheint. Eine Hemmung des KDR moduliert daher das Niveau der mitogenen VEGF-Aktivität. Tatsächlich wurde gezeigt, dass das Tumorwachstum von der antiangiogenen Wirkung der VEGF-Rezeptor-Antagonisten beeinflusst wird (Kim et al., Nature 362, S. 841- 844, 1993).

Drei PTK (Protein-Tyrosinkinase)-Rezeptoren für VEGFR sind identifiziert worden : VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 oder KDR) und VEGFR-3 (Flt-4). Von besonderem Interesse ist VEGFR-2.

Feste Tumore können daher mit Tyrosinkinasehemmern behandelt werden, da diese Tumore für die Bildung der zur Unterstützung ihres Wachstums erforderlichen Blutgefäße auf Angiogenese angewiesen sind. Zu diesen festen Tumoren zählen die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom. Zu weiteren Beispielen zählen Karzinome, bei denen eine Überexpression oder Aktivierung von Raf-aktivierenden Onkogenen (z.B. K-ras, erb-B) beobachtet wird. Zu diesen Karzinomen zählen Bauchspeicheldrüsen- und Brustkarzinom. Hemmstoffe dieser Tyrosinasen eignen sich daher zur Vorbeugung und Behandlung von proliferativen Krankheiten, die durch diese Enzyme bedingt sind.

Die angiogene Aktivität des VEGF ist nicht auf Tumore beschränkt. Der VEGF ist für die bei diabetischer Retinopathie in bzw. in der Nähe der Retina produzierte angiogene Aktivität verantwortlich. Dieses Gefäßwachstum in der Retina führt zu geschwächter Sehkraft und schließlich Erblindung. Die VEGF-mRNA- und -protein-Spiegel im Auge werden durch Leiden wie Netzhautvenenokklusion beim Primaten sowie verringertem  $pO_2$ -Spiegel bei der Maus, die zu Gefäßneubildung führen, erhöht. Intraokular injizierte monoklonale Anti-VEGF-Antikörper, oder VEGF-Rezeptor-Immunkonjugate, hemmen sowohl im Primaten- als auch im

Nagetiermodell die Gefäßneubildung im Auge. Unabhängig vom Grund der Induktion des VEGF bei der diabetischen Retinopathie des Menschen, eignet sich die Hemmung des Augen-VEGF zur Behandlung dieser Krankheit.

5 Die VEGF-Expression ist auch in hypoxischen Regionen von tierischen und menschlichen Tumoren neben Nekrosezonen stark erhöht. Der VEGF wird außerdem durch die Expression der Onkogene ras, raf, src und p53-Mutante (die alle bei der Bekämpfung von Krebs von Bedeutung sind) 10 hinaufreguliert. Monoklonale Anti-VEGF-Antikörper hemmen bei der Nacktmaus das Wachstum menschlicher Tumore. Obwohl die gleichen Tumorzellen in Kultur weiterhin VEGF exprimieren, verringern die Antikörper ihre Zellteilungsrate nicht. So wirkt der aus Tumoren stammende VEGF nicht als autokriner mitogener Faktor. Der VEGF trägt daher in vivo 15 dadurch zum Tumorwachstum bei, dass er durch seine parakrine Gefäßendothelzellen-Chemotaxis- und -Mitogeneseaktivität die Angiogenese fördert. Diese monoklonalen Antikörper hemmen auch das Wachstum von typischerweise weniger stark vaskularisierten Human-Kolonkarzinomen bei 20 thymuslosen Mäusen und verringern die Anzahl der aus inokulierten Zellen entstehenden Tumore.

Die Expression eines VEGF-bindenden Konstrukts von Flk-1, Flt-1, dem zur Entfernung der zytoplasmatischen Tyrosinkinasedomänen, jedoch 25 unter Beibehaltung eines Membranankers, verkürzten Maus-KDR-Rezeptorhomologs, in Viren stoppt praktisch das Wachstum eines transplantierbaren Glioblastoms bei der Maus, vermutlich aufgrund des dominant-negativen Mechanismus der Heterodimerbildung mit transmembranösen Endothelzellen-VEGF-Rezeptoren. Embryostammzellen, 30 die in der Nacktmaus üblicherweise in Form von festen Tumoren wachsen, bilden bei Knock-out aller beider VEGF-Allele keine nachweisbaren Tumore. Aus diesen Daten gemeinsam geht die Rolle des VEGF beim Wachstum fester Tumore hervor. Die Hemmung von von KDR bzw. Flt-1 35 ist an der pathologischen Angiogenese beteiligt, und diese Rezeptoren eignen sich zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Angiogenese

einen Teil der Gesamtpathologie, z.B. Entzündung, diabetische Retina-Vaskularisierung sowie verschiedene Formen von Krebs, darstellt, da bekannt ist, dass das Tumorwachstum angiogeneseabhängig ist (Weidner et al., N. Engl. J. Med., 324, S. 1-8, 1991).

5

Bei Angiopoietin 1 (Ang1), einem Liganden für die endothelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase TIE-2, handelt es sich um einen neuen angiogenen Faktor (Davis et al, Cell, 1996, 87:1161-1169; Partanen et al, Mol. Cell Biol., 12:1698-1707 (1992); US-Patent Nr. 5,521,073; 5,879,672; 10 5,877,020; und 6,030,831). Das Akronym TIE steht für „Tyrosinkinase mit Ig- und EGF-Homologiedomänen“. TIE wird zur Identifizierung einer Klasse von Rezeptor-Tyrosinkinasen verwendet, die ausschließlich in Gefäßendothelzellen und frühen hämopoietischen Zellen exprimiert werden. TIE-Rezeptorkinasen sind typischerweise durch das Vorhanden- 15 sein einer EGF-ähnlichen Domäne und einer Immunglobulin (IG)-ähnlichen Domäne charakterisiert, die aus extrazellulären Faltungseinheiten, die durch Disulfidbrückenbindungen zwischen den Ketten stabilisiert sind, besteht (Partanen et al Curr. Topics Microbiol. Immunol., 20 1999, 237:159-172). Im Gegensatz zu VEGF, der seine Funktion während der frühen Stadien in der Gefäßentwicklung ausübt, wirken Ang1 und sein Rezeptor TIE-2 während der späteren Stadien in der Gefäßentwicklung, d.h. während der Gefäßumbildung (Umbildung bezieht sich auf die Bildung 25 eines Gefäßlumens) und Reifung (Yancopoulos et al, Cell, 1998, 93:661-664; Peters, K.G., Circ. Res., 1998, 83(3):342-3; Suri et al, Cell 87, 1171-1180 (1996)).

30

Demzufolge würde man erwarten, daß eine Hemmung von TIE-2 die Umbildung und Reifung eines durch Angiogenese initiierten neuen Gefäßsystems und dadurch den Angiogeneseprozeß unterbrechen sollte. Weiterhin würde eine Hemmung an der Kinasedomäne-Bindungsstelle von 35 VEGFR-2 die Phosphorylierung von Tyrosinresten blockieren und dazu

- dienen, die Initiation der Angiogenese zu unterbrechen. Daher darf man annehmen, daß die Hemmung von TIE-2 und/oder VEGFR-2 die Tumorangio-  
genese verhindern und dazu dienen sollte, das Tumor-  
wachstum zu verlangsamen oder vollständig zu beseitigen.
- 5 Dementsprechend könnte man eine Behandlung von Krebs und anderen mit unangemessener Angiogenese einhergehenden Erkrankungen bereitstellen.
- 10 Die vorliegende Erfindung richtet sich auf Verfahren zur Regulation, Modulation oder Hemmung der TIE-2 zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter TIE-2-Aktivität. Insbesondere lassen sich die Verbindungen der  
15 Formel I auch bei der Behandlung gewisser Krebsformen einsetzen. Weiterhin können die Verbindungen der Formel I verwendet werden, um bei gewissen existierenden Krebschemotherapien additive oder synergistische Effekte bereitzustellen, und/oder können dazu verwendet  
20 werden, um die Wirksamkeit gewisser existierender Krebschemotherapien und -bestrahlungen wiederherzustellen.
- Weiterhin können die Verbindungen der Formel I zur Isolierung und zur Untersuchung der Aktivität oder Expression von TIE-2 verwendet werden.
- 25 Außerdem eignen sie sich insbesondere zur Verwendung in diagnostischen Verfahren zu Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter TIE-2-Aktivität.
- 30 Die vorliegende Erfindung richtet sich auf Verfahren zur Regulation, Modulation oder Hemmung des VEGFR-2 zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter VEGFR-2-Aktivität.
- 35 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren von Raf-Kinasen.

Protein-Phosphorylierung ist ein fundamentaler Prozess für die Regulation von Zellfunktionen. Die koordinierte Wirkung von sowohl Proteinkinasen als auch Phosphatasen kontrolliert die Phosphorylierungsgrade und folglich die Aktivität spezifischer Zielproteine. Eine der vorherrschenden Rollen der Protein-Phosphorylierung ist bei der Signaltransduktion, wenn extrazelluläre Signale amplifiziert und durch eine Kaskade von Protein-Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsereignissen, z. B. im p21<sup>ras</sup>/raf-Weg propagiert werden.

Das p21<sup>ras</sup>-Gen wurde als ein Onkogen der Harvey- und Kirsten-Ratten-Sarkom-Viren (H-Ras bzw. K-Ras) entdeckt. Beim Menschen wurden charakteristische Mutationen im zellulären Ras-Gen (c-Ras) mit vielen verschiedenen Krebstypen in Verbindung gebracht. Von diesen mutanten Allelen, die Ras konstitutiv aktiv machen, wurde gezeigt, dass sie Zellen, wie zum Beispiel die murine Zelllinie NIH 3T3, in Kultur transformieren.

Das p21<sup>ras</sup>-Onkogen ist ein wichtiger beitragender Faktor bei der Entwicklung und Progression humaner solider Karzinome und ist bei 30 % aller humaner Karzinome mutiert (Bolton et al. (1994) Ann. Rep. Med. Chem., 29, 165-74; Bos. (1989) Cancer Res., 49, 4682-9). In seiner normalen, nicht mutierten Form ist das Ras-Protein ein Schlüsselement der Signaltransduktionskaskade, die durch Wachstumsfaktor-Rezeptoren in fast allen Geweben gesteuert wird (Avruch et al. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 279-83).

Biochemisch ist Ras ein Guanin-Nukleotid-bindendes Protein, und das Zyklieren zwischen einer GTP-gebundenen aktivierten und einer GDP-gebundenen ruhenden Form wird von Ras-endogener GTPase-Aktivität und anderen Regulatorproteinen strikt kontrolliert. Das Ras-Genprodukt bindet an Guanintriphosphat (GTP) und Guanindiphosphat (GDP) und hydrolysiert GTP zu GDP. Ras ist im GTP-gebundenen Zustand aktiv. In den Ras-Mutanten in Krebszellen ist die endogene GTPase-Aktivität abge-



schwächt, und folglich gibt das Protein konstitutive Wachstumssignale an „Downstream“-Effektoren, wie zum Beispiel an das Enzym Raf-Kinase ab. Dies führt zum krebsartigen Wachstum der Zellen, die diese Mutanten tragen (Magnuson et al. (1994) *Semin. Cancer Biol.*, 5, 247-53). Das  
5 Ras-Proto-Onkogen benötigt ein funktionell intaktes C-Raf-1-Proto-Onkogen, um in höheren Eukaryoten durch Rezeptor- und Nicht-Rezeptor-Tyrosin-Kinasen initiierte Wachstums- und Differenzierungssignale zu transduzieren.

10 Aktiviertes Ras ist für die Aktivierung des C-Raf-1-Proto-Onkogens notwendig, die biochemischen Schritte, durch die Ras die Raf-1-Protein-(Ser/Thr)-Kinase aktiviert, sind jedoch inzwischen gut charakterisiert. Es wurde gezeigt, dass das Inhibieren des Effekts von aktivem Ras durch  
15 Inhibition des Raf-Kinase-Signalwegs mittels Verabreichung von deaktivierenden Antikörpern gegen Raf-Kinase oder mittels Koexpression dominanter negativer Raf-Kinase oder dominanter negativer MEK (MAPKK), dem Substrat der Raf-Kinase, zur Reversion transformierter Zellen zum  
20 normalen Wachstumsphänotyp führt, siehe: Daum et al. (1994) *Trends Biochem. Sci.*, 19, 474-80; Fridman et al. (1994) *J Biol. Chem.*, 269, 30105-8. Kolch et al. (1991) *Nature*, 349, 426-28) und zur Besprechung Weinstein-Oppenheim et al. *Pharm. & Therap.* (2000), 88, 229-279.

25 Auf ähnliche Weise wurde die Inhibition von Raf-Kinase (durch Antisense-Oligodesoxynukleotide) in vitro und in vivo mit der Inhibition des Wachstums einer Reihe verschiedener humaner Tumortypen in Beziehung  
30 gebracht (Monia et al., *Nat. Med.* 1996, 2, 668-75).

Raf-Serin- und Threonin-spezifische Protein-Kinasen sind cytosolische Enzyme, die das Zellwachstum in einer Reihe verschiedener Zellsysteme  
35 stimulieren (Rapp, U.R., et al. (1988) in *The Oncogene Handbook*; T. Curran, E.P. Reddy und A. Skalka (Hrsg.) Elsevier Science Publishers; Niederlande, S. 213-253; Rapp, U.R., et al. (1988) *Cold Spring Harbor*

Sym. Quant. Biol. 53:173-184; Rapp, U.R., et al. (1990) Inv Curr. Top. Microbiol. Immunol. Potter und Melchers (Hrsg.), Berlin, Springer-Verlag 166:129-139).

5      Drei Isozyme wurden charakterisiert:

C-Raf (Raf-1) (Bonner, T.I., et al. (1986) Nucleic Acids Res. 14:1009-1015). A-Raf (Beck, T.W., et al. (1987) Nucleic Acids Res. 15:595-609),  
10      und B-Raf (Qkawa, S., et al. (1998) Mol. Cell. Biol. 8:2651-2654; Sithanandam, G. et al. (1990) Oncogene:1775). Diese Enzyme unterscheiden sich durch ihre Expression in verschiedenen Geweben. Raf-1 wird in allen Organen und in allen Zelllinien, die untersucht wurden,  
15      exprimiert, und A- und B-Raf werden in Urogenital- bzw. Hirngeweben exprimiert (Storm, S.M. (1990) Oncogene 5:345-351).

Raf-Gene sind Proto-Onkogene: Sie können die maligne Transformation von Zellen initiieren, wenn sie in spezifisch veränderten Formen exprimiert  
20      werden. Genetische Veränderungen, die zu onkogener Aktivierung führen, erzeugen eine konstitutiv aktive Proteinkinase durch Entfernung oder Interferenz mit einer N-terminalen negativen Regulatordomäne des Proteins (Heidecker, G., et al. (1990) Mol. Cell. Biol. 10:2503-2512; Rapp, U.R., et  
25      al. (1987) in Oncogenes and Cancer; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima und P. K. Vogt (Hrsg.) Japan Scientific Press, Tokyo). Mikroinjektion in NIH 3T3-Zellen von onkogen aktivierten, aber nicht Wildtyp-Versionen des mit Expressionsvektoren von  
30      Escherichia coli präparierten Raf-Proteins führt zu morphologischer Transformation und stimuliert die DNA-Synthese (Rapp, U.R., et al. (1987) in Oncogenes and Cancer; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima, und P. K. Vogt (Hrsg.) Japan Scientific Press, Tokyo; Smith, M. R., et al. (1990) Mol. Cell. Biol. 10:3828-3833).

35

Folglich ist aktiviertes Raf-1 ein intrazellulärer Aktivator des Zellwachstums. Raf-1-Protein-Serin-Kinase ist ein Kandidat für den „Downstream“-Effektor der Mitogen-Signaltransduktion, da Raf-Onkogene dem Wachstumsarrest begegnen, der aus einer Blockade zellulärer Ras-Aktivität  
5 aufgrund einer zellulären Mutation (Ras-revertante Zellen) oder Mikroinjektion von Anti-Ras-Antikörpern resultiert (Rapp, U.R., et al. (1988) in The Oncogene Handbook, T. Curran, E.P. Reddy und A. Skalka (Hrsg.), Elsevier Science Publishers; Niederlande, S. 213-253; Smith, M.R., et al.  
10 (1986) Nature (London) 320:540-543).

Die C-Raf-Funktion ist für die Transformation durch eine Reihe verschiedener Membran-gebundener Onkogene und für die Wachstumsstimulation durch in Sera enthaltene Mitogene erforderlich (Smith, M.R., et al. (1986)  
15 Nature (London) 320:540-543). Raf-1-Protein-Serin-Kinase-Aktivität wird durch Mitogene über die Phosphorylierung reguliert (Morrison, D.K., et al. (1989) Cell 58:648-657), welche auch die subzelluläre Verteilung bewirkt (Olah, Z., et al. (1991) Exp. Brain Res. 84:403; Rapp, U.R., et al. (1988)  
20 Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184. Zu Raf-1-aktivierenden Wachstumsfaktoren zählen der aus Thrombozyten stammende Wachstumsfaktor (PDGF) (Morrison, D.K., et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859), der Kolonien-stimulierende Faktor (Baccarini, M., et  
25 al. (1990) EMBO J. 9:3649-3657), Insulin (Blackshear, P.J., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:12115-12118), der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) (Morrison, R.K., et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859), Interleukin-2 (Turner, B.C., et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA  
30 88:1227) und Interleukin-3 und der Granulozyten-Makrophagen-Kolonien-stimulierende Faktor (Carroll, M.P., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:19812-19817).

Nach der Mitogen-Behandlung von Zellen transloziert die transient  
35 aktivierte Raf-1-Protein-Serin-Kinase in den perinukleären Bereich und den Nukleus (Olah, Z., et al. (1991) Exp. Brain Res. 84:403; Rapp, U.R., et al.

(1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184). Zellen, die aktiviertes Raf enthalten, sind in ihrem Genexpressionsmuster verändert (Heidecker, G., et al. (1989) in Genes and signal transduction in multistage carcinogenesis, N. Colburn (Hrsg.), Marcel Dekker, Inc., New York, S. 339-374) und Raf-oncogenes activate transcription from Ap-1/PEA3-dependent promoters in transient transfection assays (Jamal, S., et al. (1990) Science 344:463-466; Kaibuchi, K., et al. (1989) J. Biol. Chem. 264:20855-20858; Wasylyk, C., et al. (1989) Mol. Cell. Biol. 9:2247-2250).

Es gibt mindestens zwei unabhängige Wege für die Raf-1-Aktivierung durch extrazelluläre Mitogene: Einen, der Proteinkinase C (KC) beinhaltet, und einen zweiten, der durch Protein-Tyrosin-Kinasen initiiert wird (Black-shear, P.J., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:12131-12134; Kovacina, K.S., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:12115-12118; Morrison, D.K., et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859; Siegel, J.N., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:18472-18480; Turner, B.C., et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1227). In jedem Fall beinhaltet die Aktivierung Raf-1-Protein-Phosphorylierung. Raf-1-Phosphorylierung kann eine Folge einer Kinase-Kaskade sein, die durch Autophosphorylierung amplifiziert wird, oder kann vollkommen durch Autophosphorylierung hervorgerufen werden, die durch Bindung eines vermutlichen Aktivierungsliganden an die Raf-1-Regulator-domäne, analog zur PKC-Aktivierung durch Diacylglycerol initiiert wird (Nishizuka, Y. (1986) Science 233:305-312).

Einer der Hauptmechanismen, durch den die Zellregulation bewirkt wird, ist durch die Transduktion der extrazellulären Signale über die Membran, die wiederum biochemische Wege in der Zelle modulieren. Protein-Phosphorylierung stellt einen Ablauf dar, über den intrazelluläre Signale von Molekül zu Molekül propagiert werden, was schließlich in einer Zellantwort resultiert. Diese Signaltransduktionskaskaden sind hoch reguliert und überlappen häufig, wie aus dem Vorliegen vieler Protein-

kinasen wie auch Phosphatasen hervorgeht. Phosphorylierung von Proteinen tritt vorwiegend bei Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten auf, und Proteinkinasen wurden deshalb nach ihrer Spezifität des Phosphorylierungsortes, d. h. der Serin-/ Threonin-Kinasen und Tyrosin-Kinasen klassifiziert. Da Phosphorylierung ein derartig weit verbreiteter Prozess in Zellen ist und da Zellphänotypen größtenteils von der Aktivität dieser Wege beeinflusst werden, wird zur Zeit angenommen, dass eine Anzahl von Krankheitszuständen und/oder Erkrankungen auf entweder abweichende Aktivierung oder funktionelle Mutationen in den molekularen Komponenten von Kinasekaskaden zurückzuführen sind. Folglich wurde der Charakterisierung dieser Proteine und Verbindungen, die zur Modulation ihrer Aktivität fähig sind, erhebliche Aufmerksamkeit geschenkt (Übersichtsartikel siehe: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

Die Verwendung von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der Tyrosinkinasen und/oder Raf-Kinasen spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Insbesondere zeigen sie inhibierende Eigenschaften der Tyrosinkinase. Es wurde weiterhin gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen Inhibitoren des Enzyms Raf-Kinase sind. Da das Enzym ein „Downstream“- Effektor von p21<sup>ras</sup> ist, erweisen sich die Inhibitoren in pharmazeutischen Zusammensetzungen für die human- oder veterinärmedizinische Anwendung als nützlich, wenn Inhibition des Raf-Kinase-Weges, z. B. bei der Behandlung von Tumoren und/oder durch



Raf-Kinase vermitteltem krebsartigen Zellwachstum, angezeigt ist. Die Verbindungen sind insbesondere nützlich bei der Behandlung solider Karzinome bei Mensch und Tier, z. B. von murinem Krebs, da die Progression dieser Krebse abhängig ist von der Ras-Protein-Signaltransduktionskaskade und deshalb auf die Behandlung durch Unterbrechung der Kaskade, d. h. durch Inhibition der Raf-Kinase, anspricht. Dementsprechend wird die erfindungsgemäßen Verbindung oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon für die Behandlung von Krankheiten verabreicht, die durch den Raf-Kinase-Weg vermittelt werden, besonders Krebs, einschließlich solider Karzinome, wie zum Beispiel Karzinome (z. B. der Lungen, des Pankreas, der Schilddrüse, der Harnblase oder des Kolons), myeloische Erkrankungen (z. B. myeloische Leukämie) oder Adenome (z. B. villöses Kolonadenom), pathologische Angiogenese und metastatische Zellmigration. Die Verbindungen sind ferner nützlich bei der Behandlung der Komplementaktivierungs-abhängigen chronischen Entzündung (Niculescu et al. (2002) Immunol. Res., 24:191-199) und durch HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Typ 1) induzierte Immunschwäche (Popik et al. (1998) J Virol, 72: 6406-6413).

Es wurde überraschend gefunden, dass erfindungsgemäßen Verbindungen mit Signalwegen, besonders mit den hierin beschriebenen Signalwegen und bevorzugt dem Raf-Kinase-Signalweg interagieren können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bevorzugt eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in auf Enzymen basierenden Assays, zum Beispiel Assays wie hierin beschrieben, leicht nachweisbar ist. In derartigen auf Enzymen basierenden Assays zeigen und bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch  $IC_{50}$ -Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugter im nanomolaren Bereich dokumentiert wird.

Wie hierin besprochen, sind diese Signalwege für verschiedene Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die von den genannten Signalwegen durch Interaktion mit einem oder mehreren der genannten Signalwege abhängig sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren der hierin beschriebenen Signalwege. Bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren des Raf-Kinase-Weges. Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren der Raf-Kinase. Ein noch bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren einer oder mehrerer Raf-Kinasen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus A-Raf, B-Raf und C-Raf-1. Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren von C-Raf-1.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, bevorzugt den hier beschriebenen Erkrankungen, die durch Raf-Kinasen verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden und insbesondere Erkrankungen, die durch Raf-Kinasen ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus A-Raf, B-Raf and C-Raf-1 verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden. Gewöhnlich werden die hier besprochenen Erkrankungen in zwei Gruppen eingeteilt, in hyperproliferative und nicht hyperproliferative Erkrankungen. In diesem Zusammenhang werden Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartige Prostatahyperplasie, immunologische Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten als nicht

krebsartige Krankheiten angesehen, von denen Arthritis, Entzündung, immunologische Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten gewöhnlich als nicht hyperproliferative Erkrankungen angesehen werden. In diesem Zusammenhang sind Hirn-  
5 krebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphome, chronische Leukämie und akute Leukämie als  
10 krebsartige Erkrankungen anzusehen, die alle gewöhnlich als hyperproliferative Erkrankungen angesehen werden. Insbesondere krebsartiges Zellwachstum und insbesondere durch Raf-Kinase vermitteltes krebsartiges Zellwachstum ist eine Erkrankung, die ein Ziel der vorliegenden Erfindung darstellt. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb  
15 erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung  
20 und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

25 Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine in vivo antiproliferative Wirkung aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden an  
30 einen Patienten mit einer hyperproliferativen Erkrankung verabreicht, z. B. zur Inhibition des Tumorwachstums, zur Verminderung der mit einer lymphoproliferativen Erkrankung einhergehenden Entzündung, zur Inhibition der Transplantatabstoßung oder neurologischer Schädigung aufgrund von Gewebereparatur usw. Die vorliegenden Verbindungen sind  
35 nützlich für prophylaktische oder therapeutische Zwecke. Wie hierin verwendet, wird der Begriff „Behandeln“ als Bezugnahme sowohl auf die

Verhinderung von Krankheiten als auch die Behandlung vorbestehender Leiden verwendet. Die Verhinderung von Proliferation wird durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen vor Entwicklung der evidenten Krankheit, z. B. zur Verhinderung des Tumorwachstums, 5 Verhinderung metastatischen Wachstums, der Herabsetzung von mit kardiovaskulärer Chirurgie einhergehenden Restenosen usw. erreicht. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet. 10

Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich 15 Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

20 Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für 25 eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die 30 nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte 35 Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird

im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

5

Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit  $\gamma$ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

10

15

20

25

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., 2002, Biochem. J., unmittelbar vor der Veröffentlichung, Manuskript BJ20020786).

30

35

Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods (Apoptose) einhergehende Erkrankungen. Die Leiden von Interesse schließen die folgenden Leiden ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung einer Reihe verschiedener Leiden, bei denen Proliferation und/oder Migration glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines Gefäßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven Transplantat-Gefäßerkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose,



koronare Gefäßerkrankung nach Transplantation, Venentransplantatstenose, peri-anastomotische Prothesenrestenose, Restenose nach Angioplastie oder Stent-Platzierung und dergleichen.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch als p38 Kinase-Inhibitoren.

Heteroarylharnstoffe, die p38 Kinase inhibieren sind in der WO 02/85859 beschrieben.

10

### STAND DER TECHNIK

15

Ein Teil der Verbindungen der Formel I sind in der WO 98/06722 als PDE V Inhibitoren beschrieben.

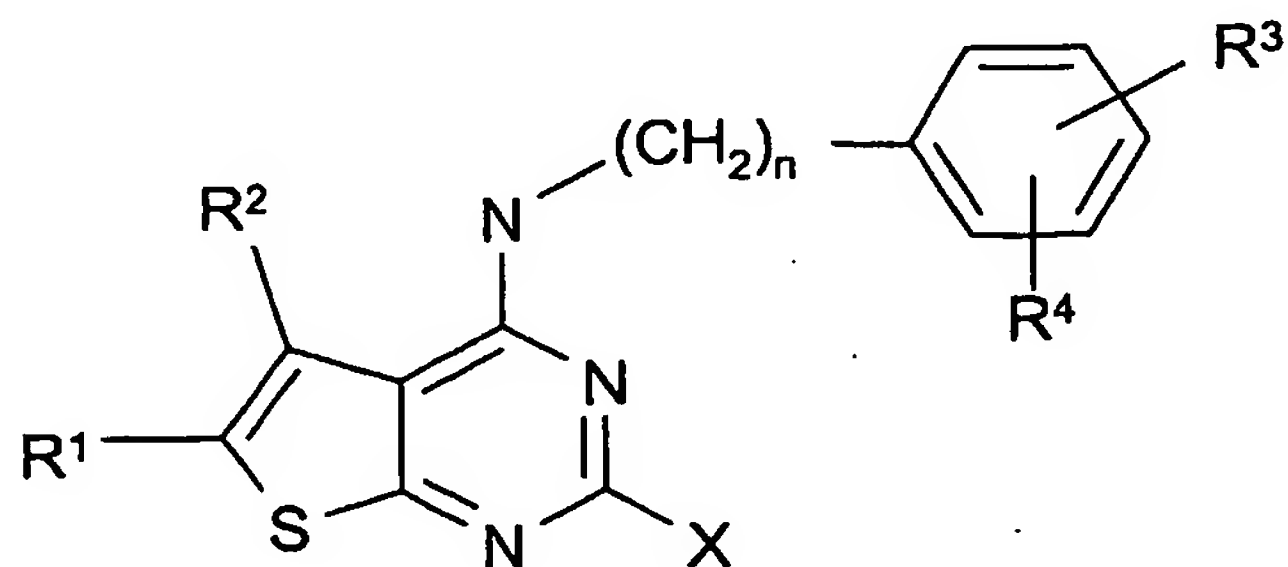
Die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 29 sind neu.

### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

20

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I

25



30

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Alkenyl, Alkynyl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> oder Hal,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

35

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH, Hal, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA oder NAA',

- 5  
10  
15  
20  
25  
30  
35
- $R^3$  und  $R^4$       zusammen auch -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder  
                             -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,
- A, A'                jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
                             wobei auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein  
                             können,
- X                    einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch A,  
                             Hal oder CF<sub>3</sub> substituierten ungesättigten 5-7-gliedrigen  
                             Heterocyclus mit 1-4 N, O- und/oder S-Atomen, über N oder  
                             C gebunden,  
                             oder Morpholinyl, 4-Y-Piperidin-1-yl oder 4-Y-Piperazin-1-yl,
- Y                    H, A, OH, -CH<sub>2</sub>OH oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,
- Hal                  F, Cl, Br oder I
- und
- n                    0, 1, 2 oder 3
- bedeuten,  
sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten,  
bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der  
Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.
- Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der optisch aktiven  
Formen (Stereoisomeren), der Enantiomeren, der Racemate, der  
Diastereomeren sowie der Hydrate und Solvate dieser Verbindungen.  
Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten  
Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich  
aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B.  
Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.
- Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die  
Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte  
Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

5 Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

10 Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

15 Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:  
verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer  
20 Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

25 Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

30 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

35

Vor- und nachstehend haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, L und n die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

5 A und A' bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

10 In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl oder Isopentyl. Alkyl bedeutet ferner z.B. Trifluormethyl.

15 Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Propylen, Butylen oder Pentylen.

20 Von den Resten  $R^1$  und  $R^2$  steht einer vorzugsweise für H, während der andere bevorzugt Propyl oder Butyl, besonders bevorzugt aber Ethyl oder Methyl bedeutet. Ferner bedeuten  $R^1$  und  $R^2$  auch zusammen bevorzugt Propylen, Butylen oder Pentylen.

25 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

30 Alkenyl steht vorzugsweise für Vinyl, 1- oder 2-Propenyl, 1-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 1-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 1-Hexenyl.

35 Alkinyl steht vorzugsweise für Ethinyl, Propin-1-yl, ferner für Butin-1-, Butin-2-yl, Pentin-1-, Pentin-2- oder Pentin-3-yl.

Die Reste  $R^3$  und  $R^4$  können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Alkylamino wie z.B. Methylamino, Dialkylamino wie z.B. Dimethylamino, F, Cl, Br oder I oder zusammen Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z.B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

$R^3$ ,  $R^4$  bedeuten besonders bevorzugt H, F, Methoxy, Hydroxy oder zusammen 3,4-Methylendioxy.

Der Rest X ist vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Alkyl, Hal oder  $CF_3$  substituiertes 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-Methyl-1-imidazol-1-yl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl oder Pyrazinyl.

X bedeutet besonders bevorzugt 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-Methyl-1-imidazol-1-yl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl oder Pyrazinyl.

X bedeutet auch Morpholinyl, 4-Y-Piperidin-1-yl oder 4-Y-Piperazin-1-yl, wobei Y H, A, OH,  $-CH_2OH$  oder  $-CH_2CH_2OH$  bedeutet.

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.



Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

5 Dementsprechend ist Gegenstand der Erfindung insbesondere die Verwendung derjenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können  
10 durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

15 in Ia X MorpholinyI, Imidazolyl oder Pyridinyl bedeutet;

in Ib  $R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA,  $NO_2$ ,  $CF_3$  oder Hal,  
20  $R^3$  und  $R^4$  zusammen -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,  
X MorpholinyI, Imidazolyl oder Pyridinyl und  
n 1  
bedeuten;

25 in Ic  $R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA,  $NO_2$ ,  $CF_3$  oder Hal,  
 $R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NHA oder NAA',  
30 X MorpholinyI, Imidazolyl oder Pyridinyl und  
n 1  
bedeuten;

35 in Id  $R^1$  und  $R^2$  zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,  
 $R^3$  und  $R^4$  zusammen -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder

			-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O,
		X	Morpholinyl, Imidazolyl oder Pyridinyl und
		n	1
5		bedeuten;	
	in le	R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup> R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, NO <sub>2</sub> , NH <sub>2</sub> , NHA oder NAA',
10		X	Morpholinyl, Imidazolyl oder Pyridinyl und
		n	1
		bedeuten;	
15	in lf	X	Morpholinyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-Methyl-1- imidazol-1-yl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4- Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 1,2,3-Triazol-1-, - 4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 3- oder 4- Pyridazinyl oder Pyrazinyl,
20			
	in lg	X	Morpholinyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-Methyl-1- imidazol-1-yl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4- Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 1,2,3-Triazol-1-, - 4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 3- oder 4- Pyridazinyl oder Pyrazinyl,
25			
		R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A,
		R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup>	zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
30		R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	jeweils unabhängig voneinander H, OA, OH oder Hal,
		R <sup>3</sup> und R <sup>4</sup>	zusammen -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -, -O-CH <sub>2</sub> -O- oder -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O,
		bedeuten,	
35	in lh	X	Morpholinyl, 4-Y-Piperidin-1-yl, 4-Y-Piperazin-1-yl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-Methyl-1-imidazol-1-yl,

- 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-,  
 5- oder 6-Pyrimidinyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl,  
 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl  
 oder Pyrazinyl,
- 5         $R^1, R^2$         jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A,  
           $R^1$  und  $R^2$         zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,  
           $R^3, R^4$         jeweils unabhängig voneinander H, OA, OH oder Hal,  
           $R^3$  und  $R^4$         zusammen -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder  
 10        -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,  
          Y            H, A, OH, -CH<sub>2</sub>OH oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH  
          bedeuten,

- 15        sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-  
          isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen ausgewählt  
 aus der Gruppe

- 20        (a)        2-(1-Imidazolyl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-  
          thieno[2,3-d]-pyrimidin;
- (b)        2-(1-Imidazolyl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxy-benzyl-amino)-  
 25        thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (c)        2-(1-Imidazolyl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-  
          tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (d)        2-(1-Imidazolyl)-5-chlor-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-  
 30        thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (e)        2-(1-Imidazolyl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-  
          thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (f)        2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)- 5,6,7,8-  
          tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- (g) 2-(Pyrazol-1-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (h) 2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 (i) 2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (j) 2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

10

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg  
15 einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro  
20 Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen  
25 Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem  
30 (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen.  
35 Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der

Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

5 An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen  
10 dargereicht werden.

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-  
15 toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glyzerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise  
20 Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben  
25 beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein  
30 Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

35 Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch



eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepasta, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus

einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

5

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden.

10

Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

15

20

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

25

Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

30

35

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer

Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

5 Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

10 An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

15 An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

20 An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder  
25 Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

30 An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

5 Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden  
10 Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so  
15 daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

20 Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können  
25 beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt  
30 von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame  
35 Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von



neoplastischem Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im  
allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des  
Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1  
bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren  
5 erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich  
zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder  
üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder  
sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die  
10 gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines  
physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen  
Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es  
läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der  
15 anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

## VERWENDUNG

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische  
20 Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der  
Behandlung von tyrosinkinasebedingten Krankheiten. Zu diesen  
Krankheiten zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische  
Gefäßneubildung (oder Angiogenese), die das Wachstum fester Tumoren  
25 fördert, die Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, alters-  
bedingte Makula-Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung  
(Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der  
30 Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate  
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von  
Krebs. Bevorzugte Karzinome für die Behandlung stammen aus der  
Gruppe Hirnkarzinom, Urogenitaltraktkarzinom, Karzinom des  
35 lymphatischen Systems, Magenkarzinom, Kehlkopfkarzinom und  
Lungenkarzinom. Eine weitere Gruppe bevorzugter Krebsformen sind

Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom. Ebenfalls umfasst ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur  
5 Behandlung oder Vorbeugung einer Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist.

Eine derartige Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist, ist eine Augenkrankheit, wie Retina-Vaskularisierung, diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen.

Die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung. Zu  
15 solchen Entzündungskrankheiten zählen zum Beispiel rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis, Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion und dergleichen.

Ebenfalls umfasst ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer tyrosinkinasebedingten Krankheit bzw. eines tyrosinkinasebedingten Leidens bei einem Säugetier, wobei man diesem Verfahren einem kranken  
25 Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht. Die therapeutische Menge hängt von der jeweiligen Krankheit ab und kann vom Fachmann ohne allen großen Aufwand bestimmt werden.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Retina-Vaskularisierung.

35 Verfahren zur Behandlung oder Vorbeugung von Augenkrankheiten wie diabetischer Retinopathie und altersbedingter Makula-Degeneration sind

ebenfalls ein Bestandteil der Erfindung. Die Verwendung zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten wie rheumatoider Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis und Spät-Typen der Überempfindlichkeitsreaktion, sowie die Behandlung oder Vorbeugung von Knochen-Pathologien aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung.

Der Ausdruck „tyrosinkinasebedingte Krankheiten oder Leiden“ bezieht sich auf pathologische Zustände, die von der Aktivität einer oder mehrerer Tyrosinkinasen abhängig sind. Die Tyrosinkinasen sind entweder direkt oder indirekt an den Signaltransduktionswegen verschiedener Zellaktivitäten, darunter Proliferation, Adhäsion und Migration sowie Differenzierung beteiligt. Zu den Krankheiten, die mit Tyrosinkinaseaktivität assoziiert sind, zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung, die das Wachstum fester Tumore fördert, Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung (Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

Die Verbindungen der Formel I können an Patienten zur Behandlung von Krebs verabreicht werden. Die vorliegenden Verbindungen hemmen die Tumorangio-genese und beeinflussen so das Wachstum von Tumoren (J. Rak et al. *Cancer Research*, 55:4575-4580, 1995). Die angiogenese-hemmenden Eigenschaften der vorliegenden Verbindungen der Formel I eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Formen von Blindheit, die mit Retina-Gefäßneubildung in Zusammenhang stehen.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Knochen-Pathologien wie Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis, die auch unter der Bezeichnung onkogene Osteomalazie bekannt ist (Hasegawa et al., *Skeletal Radiol.* 28, S.41-45, 1999; Gerber et al., *Nature Medicine*, Bd. 5, Nr. 6, S.623-628, Juni 1999). Da der VEGF durch den in reifen Osteoklasten exprimierten KDR/Flk-1 direkt die osteoklastische Knochenresorption fördert (FEBS Let. 473:161-164

(2000); Endocrinology, 141:1667 (2000)), eignen sich die vorliegenden Verbindungen auch zur Behandlung und Vorbeugung von Leiden, die mit Knochenresorption in Zusammenhang stehen, wie Osteoporose und Morbus Paget.

5 Die Verbindungen können dadurch, dass sie zerebrale Ödeme, Gewebeschädigung und ischämiebedingte Reperfusionsverletzungen reduzieren, auch zur Verringerung oder Vorbeugung von Gewebeschäden, die nach zerebralen ischämischen Ereignissen wie Gehirnschlag auftreten, verwendet werden (*Drug News Perspect* 11:265-270 (1998); *J. Clin. Invest.* 104:1613-1620 (1999)).

15 Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen der Formel I, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

20 Bevorzugt sind hierbei Kinasen ausgewählt aus der Gruppe der Tyrosinkinasen und Raf-Kinasen.

25 Vorzugsweise handelt es sich bei den Tyrosinkinasen um TIE-2, VEGFR, PDGFR, FGFR und/oder FLT/KDR.

30 Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der Tyrosinkinasen durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.

35

Besonders bevorzugt ist die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung von TIE-2, VEGFR, PDGFR, FGFR und/oder FLT/KDR durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.

5 Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung einer Krankheit, wobei die Krankheit ein fester Tumor ist.

10 Der feste Tumor ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopfs und/oder der Lunge.

15 Der feste Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.

20 Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung eines Tumors des Blut- und Immunsystems, vorzugsweise zur Behandlung eines Tumors ausgewählt aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie  
25 und/oder chronischen lymphatischen Leukämie.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Behandlung einer Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist.  
30

Vorzugsweise handelt es sich bei der Krankheit um eine Augenkrankheit.

35 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung zur Behandlung von Retina-Vaskularisierung, diabetischer Retinopathie, altersbedingter Makula-Degeneration und/oder Entzündungskrankheiten.



Die Entzündungskrankheit ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis und Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion stammt.

5

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Knochen-Pathologien, wobei die Knochenpathologie aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis stammt.

10

Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Raf-Kinasen verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden, wobei die Raf-Kinase aus der Gruppe bestehend aus A-Raf, B-Raf und Raf-1 ausgewählt wird. Bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung von Erkrankungen, vorzugsweise aus der Gruppe der hyperproliferativen und nicht hyperproliferativen Erkrankungen.

15

Hierbei handelt es sich um Krebserkrankungen oder nicht krebsartige Erkrankungen.

20

Die nicht krebsartigen Erkrankungen sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartiger Prostatahyperplasie, immunologischer Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten.

25

Die krebsartigen Erkrankungen sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischem Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphom, chronischer Leukämie und akuter Leukämie.

30

35

Die Verbindungen der Formel I können auch gemeinsam mit anderen gut bekannten Therapeutika, die aufgrund ihrer jeweiligen Eignung für das behandelte Leiden ausgewählt werden, verabreicht werden. So wären zum Beispiel bei Knochenleiden Kombinationen günstig, die antiresorptiv  
5 wirkende Bisphosphonate, wie Alendronat und Risedronat, Integrinblocker (wie sie weiter unten definiert werden), wie  $\alpha\text{v}\beta 3$ -Antagonisten, bei der Hormontherapie verwendete konjugierte Östrogene wie Prempro®, Premarin® und Endometrion®; selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) wie Raloxifen, Droloxifen, CP-336,156 (Pfizer) und Lasofoxifen, Kathepsin-K-Hemmer und ATP-Protonenpumpenhemmer enthalten.  
10 Die vorliegenden Verbindungen eignen sich auch zur Kombination mit bekannten Antikrebsmitteln. Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere  
15 Angiogenesehemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie. Die synergistischen Wirkungen der Hemmung des VEGF in Kombination mit Radiotherapie sind in der Fachwelt beschrieben worden (siehe WO 00/61186).  
20 „Östrogenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen, LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyloxy)]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl)]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, was jedoch keine  
25 Einschränkung darstellen soll.  
30 „Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen,  
35

und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere  $5\alpha$ -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

5 „Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 10 9-cis-Retinsäure,  $\alpha$ -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

„Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose 15 hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkalierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertenef, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, 20 Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, 25 (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis-[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisantrén, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, 30 Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridiny-4-methylsulfonyl-daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung 35 darstellen soll.

Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesin-  
sulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincaleukoblastin, Docetaxol,  
Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin,  
RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-  
5 (3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-  
dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid,  
TDX258 und BMS188797.

Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin,  
10 Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-  
chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-  
(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-  
1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-  
15 dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin,  
BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid,  
Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-  
(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-  
carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-  
20 N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-  
hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylen-  
dioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-  
aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-  
25 7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-  
acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thio-  
xanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-  
carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-  
30 c]chinolin-7-on und Dimesna.

Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-  
Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und  
INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur,  
Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin,  
35 Cytarabin-ocfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid,  
Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-

Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinasidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-5  
5 4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Flurouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yllessigsäureester, Swainsonin, 10 Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehyd-thiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den 15 „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

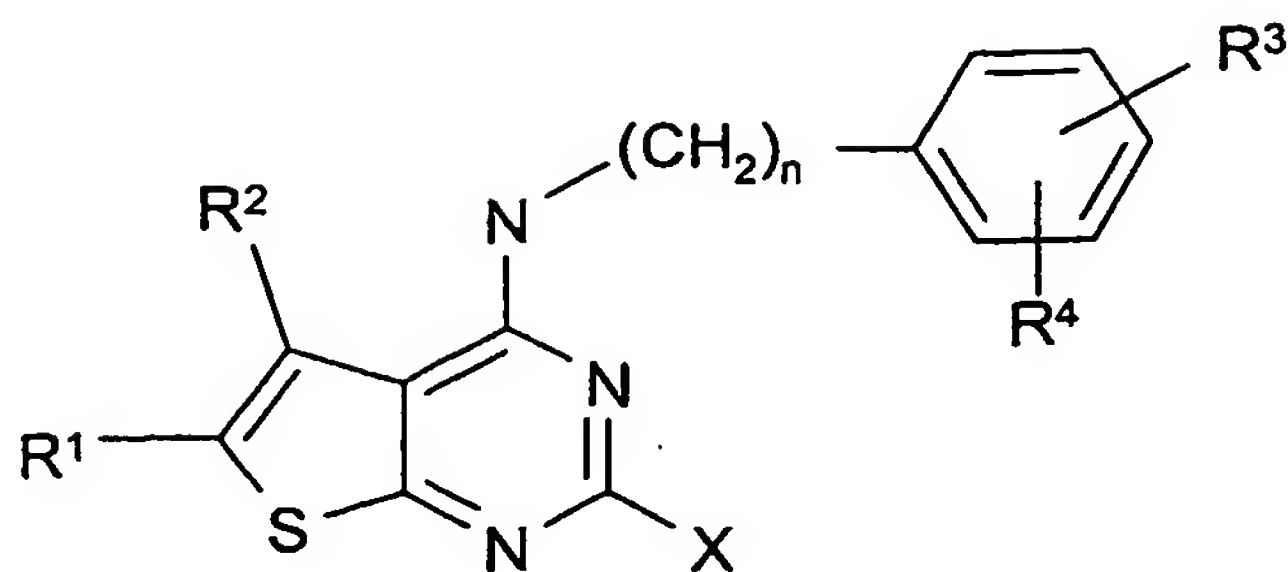
20 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, wobei die Krankheit durch gestörte Angiogenese gekennzeichnet ist. Bei der Krankheit handelt es sich vorzugsweise um 25 Krebserkrankungen.

Die gestörte Angiogenese resultiert vorzugsweise aus einer gestörten VEGFR-1- , VEGFR-2- und/oder VEGFR-3-Aktivität. Besonders bevorzugt ist daher auch die Verwendung der erfindungs- 30 gemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung der VEGFR-2-Aktivität.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verbindungen der Formel I



5



10

worin

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Alkenyl, Alkinyl,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$  oder Hal,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

$R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH, Hal,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , NHA oder NAA',

15

$R^3$  und  $R^4$  zusammen auch  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$  oder  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,

A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, wobei auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,

20

X Morpholinyl, 4-Y-Piperidin-1-yl oder 4-Y-Piperazin-1-yl,

Y H, A, OH,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  oder  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

Hal F, Cl, Br oder I

25

und

n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen.

35

Vor- und nachstehend haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, L und n die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

5 A und A' bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

10 In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl oder Isopentyl. Alkyl bedeutet ferner z.B. Trifluormethyl.

15 Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Propylen, Butylen oder Pentylen.

20 Von den Resten  $R^1$  und  $R^2$  steht einer vorzugsweise für H, während der andere bevorzugt Propyl oder Butyl, besonders bevorzugt aber Ethyl oder Methyl bedeutet. Ferner bedeuten  $R^1$  und  $R^2$  auch zusammen bevorzugt Propylen, Butylen oder Pentylen.

25  $R^1$ ,  $R^2$  bedeuten besonders bevorzugt, jeweils unabhängig voneinander H oder A, oder zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen.

30 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

Alkenyl steht vorzugsweise für Vinyl, 1- oder 2-Propenyl, 1-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 1-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 1-Hexenyl.

35 Alkynyl steht vorzugsweise für Ethinyl, Propin-1-yl, ferner für Butin-1-, Butin-2-yl, Pentin-1-, Pentin-2- oder Pentin-3-yl.

Die Reste  $R^3$  und  $R^4$  können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Alkylamino wie z.B. Methylamino, Dialkylamino wie z.B. Dimethylamino, F, Cl, Br oder I oder zusammen Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z.B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

$R^3$ ,  $R^4$  bedeuten besonders bevorzugt H, F, Cl, Methoxy, Hydroxy oder zusammen 3,4-Methylendioxy.

Der Rest X bedeutet vorzugsweise 4-Morpholinyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, 4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-yl oder 4-Hydroxy-piperidin-1-yl.

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere die Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Iaa bis Iae ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

5	in laa	$R^1, R^2$ $R^3$ und $R^4$ X n	jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, NO <sub>2</sub> , CF <sub>3</sub> oder Hal, zusammen -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -, -O-CH <sub>2</sub> -O- oder -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O, Morpholinyl und 1
		bedeuten;	
10	in lab	$R^1, R^2$ $R^3, R^4$ X n	jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, NO <sub>2</sub> , CF <sub>3</sub> oder Hal, jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, NO <sub>2</sub> , NH <sub>2</sub> , NHA oder NAA', Morpholinyl und 1
15		bedeuten;	
20	in lac	$R^1$ und $R^2$ $R^3$ und $R^4$ X n	zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, zusammen -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -, -O-CH <sub>2</sub> -O- oder -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O, Morpholinyl und 1
25		bedeuten;	
30	in lad	$R^1$ und $R^2$ $R^3, R^4$ X n	zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, NO <sub>2</sub> , NH <sub>2</sub> , NHA oder NAA', Morpholinyl und 1
		bedeuten;	
35	in lae	X	Morpholinyl, 4-Y-Piperidin-1-yl oder 4-Y-Piperazin-1-yl,

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A,  
 $R^1$  und  $R^2$  zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,  
 $R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, OA, OH oder Hal,  
 $R^3$  und  $R^4$  zusammen  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-O-$  oder  
 $-O-CH_2-CH_2-O$ ,

bedeuten,

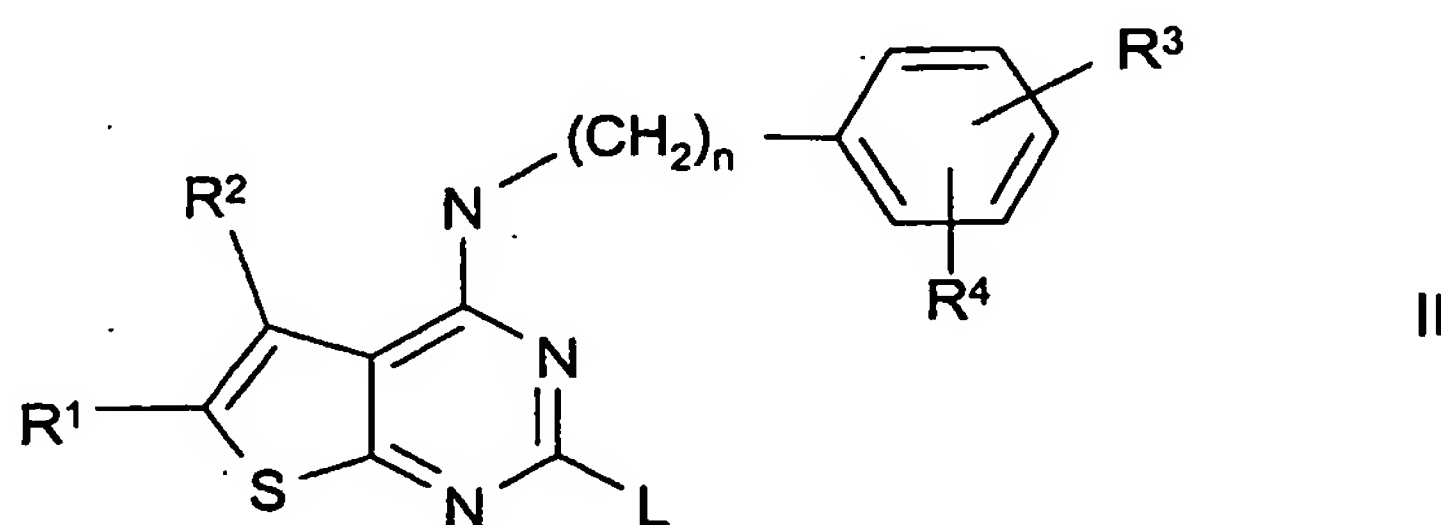
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe

2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II



worin

$R^1, R^2, R^3, R^4$  und  $n$  die angegebenen Bedeutungen haben,

und  $L$  Cl, Br, OH,  $SCH_3$  oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

mit den N-haltigen Heterocyclen umgesetzt.

5 Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

10 Vorstufen der Verbindungen der Formel II können z.B. durch Cyclisierung und Halogenierung analog J. Med. Chem. 24, 374 (1981) hergestellt werden. Durch anschließende Umsetzung mit Arylalkylaminen erhält man die Verbindungen der Formel II.

15 Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den N-haltigen Heterocyclen in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

20 Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

25 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, 30 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie 35 Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.



5 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-  
additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äqui-  
valenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel  
wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung  
kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche  
10 Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.  
Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlor-  
wasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Ortho-  
phosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere  
aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische  
ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.  
15 Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure,  
Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure,  
Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure,  
Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfon-  
säure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfon-  
säure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Lauryl-  
schwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B.  
20 Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen  
der Formel I verwendet werden.

25 Andererseits können, falls gewünscht, die freien Basen der Formel I aus  
ihren Salzen mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder  
-carbonat) in Freiheit gesetzt werden.

Neben den oben beschriebenen Verwendungen als Kinase-Inhibitoren  
können die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch  
unbedenklichen Salze als PDE V-Inhibitoren ferner bei der Bekämpfung  
30 von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cGMP(cyclo-Guanosin-  
monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung  
und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung  
können die erfindungsgemäßen Verbindungen ferner bei der Behandlung  
35 von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Therapie von  
Potenzstörungen finden.

5 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

10 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, 15 Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen 20 oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen 25 können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine. 30

## ASSAYS

Die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen der Formel I wurden in den unten beschriebenen Assays geprüft, und es wurde gefunden, dass sie eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere Assays sind aus der Literatur bekannt und könnten vom Fachmann leicht durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

### VEGF-Rezeptorkinase-Assay

Die VEGF-Rezeptorkinaseaktivität wird durch Einbau von radioaktiv markiertem Phosphat in 4:1 Polyglutaminsäure/Tyrosin-Substrat (pEY) bestimmt. Das phosphorylierte pEY-Produkt wird auf einer Filtermembran festgehalten, und der Einbau des radioaktiv markierten Phosphats wird durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt.

20

## MATERIALIEN

### VEGF-Rezeptorkinase

Die intrazelluläre-Tyrosinkinase-Domänen des menschlichen KDR (Terman, B. I. et al. *Oncogene* (1991) Bd. 6, S. 1677-1683.) und Flt-1 (Shibuya, M. et al. *Oncogene* (1990) Bd. 5, S. 519-524) wurden als Glutathion-S-transferase (GST)-Genfusionsproteine kloniert. Dies geschah durch Klonieren der Zytoplasma-Domäne der KDR-Kinase als leserastergerechte Fusion am Carboxy-Terminus des GST-Gens. Die löslichen rekombinanten GST-Kinasedomäne-Fusionsproteine wurden in *Spodoptera frugiperda* (Sf21) Insektenzellen (Invitrogen) unter Verwendung eines Baculovirus-Expressionsvektors (pAcG2T, Pharmingen) exprimiert.

30

### Lysepuffer

50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0,5% Triton X-100, 10% Glycerin, je 10 mg/ml Leupeptin, Pepstatin und Aprotinin sowie 1 mM Phenylmethanolsulfonylfluorid (alle von Sigma).

Waschpuffer

- 5 50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0,05% Triton X-100, 10% Glycerin, je 10 mg/ml Leupeptin, Pepstatin und Aprotinin sowie 1 mM Phenylmethanolsulfonylfluorid.

Dialysepuffer

- 10 50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0,05% Triton X-100, 50% Glycerin, je 10 mg/ml Leupeptin, Pepstatin und Aprotinin sowie 1 mM Phenylmethanolsulfonylfluorid.

10× Reaktionspuffer

- 15 200 mM Tris, pH 7,4, 1,0 M NaCl, 50 mM  $\text{MnCl}_2$ , 10 mM DTT und 5 mg/ml Rinderserumalbumin [bovine serum albumin = BSA] (Sigma).

Enzymverdünnungspuffer

- 20 50 mM Tris, pH 7,4, 0,1 M NaCl, 1 mM DTT, 10% Glycerin, 100 mg/ml BSA.

10× Substrat

750  $\mu\text{g/ml}$  Poly(glutaminsäure/Tyrosin; 4:1) (Sigma).

Stopp-Lösung

30% Trichloressigsäure, 0,2 M Natriumpyrophosphat (beide von Fisher).

- 25 Waschlösung

15% Trichloressigsäure, 0,2 M Natriumpyrophosphat.

Filterplatten

Millipore #MAFC NOB, GF/C 96-Well-Glasfaserplatte.

- 30 Verfahren A – Proteinaufreinigung

1. Die Sf21-Zellen wurden mit dem rekombinanten Virus bei einer m.o.i. (Multiplizität der Infektion) von 5 Viruspartikeln/Zelle infiziert und 48 Stunden lang bei 27°C gezüchtet.

2. Alle Schritte wurden bei 4°C durchgeführt. Die infizierten Zellen wurden durch Zentrifugieren bei 1000×g geerntet und 30 Minuten bei 4°C mit 1/10 Volumen Lysepuffer lysiert und anschließend 1 Stunde lang bei 100.000×g

zentrifugiert. Der Überstand wurde dann über eine mit Lysepuffer äquilibrierte Glutathion-Sepharose-Säure (Pharmacia) gegeben und mit 5 Volumina des gleichen Puffers und anschließend 5 Volumina Waschpuffer gewaschen. Das rekombinante GST-KDR-Protein wurde mit  
5 Waschpuffer/10 mM reduziertem Glutathion (Sigma) eluiert und gegen Dialysepuffer dialysiert.

#### Verfahren B – VEGF-Rezeptorkinase-Assay

1. Assay mit 5  $\mu$ l Hemmstoff oder Kontrolle in 50% DMSO versetzen.

10 2. Mit 35  $\mu$ l Reaktionsmischung, die 5  $\mu$ l 10 $\times$  Reaktionspuffer, 5  $\mu$ l 25 mM ATP/10  $\mu$ Ci [ $^{33}$  P]ATP (Amersham) und 5  $\mu$ l 10 $\times$  Substrat enthält, versetzen.

15 3. Reaktion durch Zugabe von 10  $\mu$ l KDR (25 nM) in Enzymverdünnungspuffer starten.

4. Mischen und 15 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubieren.

5. Reaktion durch Zugabe von 50  $\mu$ l Stopp-Lösung stoppen.

6. 15 Minuten lang bei 4°C inkubieren.

7. 90- $\mu$ l-Aliquot auf Filterplatte überführen.

20 8. Absaugen und 3 Mal mit Waschlösung waschen.

9. 30  $\mu$ l Szintillations-Cocktail zugeben, Platte verschließen und in einem Szintillations-Zähler Typ Wallac Microbeta zählen.

#### Mitogenese-Assay an menschlichen Nabelschnurvenenendothelzellen

25 Die Expression von VEGF-Rezeptoren, die mitogene Reaktionen auf den Wachstumsfaktor vermitteln, ist größtenteils auf Gefäßendothelzellen beschränkt. Kultivierte menschliche Nabelschnurvenenendothelzellen (HUVECs) proliferieren als Reaktion auf Behandlung mit VEGF und  
30 können als Assaysystem zur quantitativen Bestimmung der Auswirkungen von KDR-Kinasehemmern auf die Stimulation des VEGF verwendet werden. In dem beschriebenen Assay werden Einzelzellschichten von HUVECs im Ruhezustand 2 Stunden vor der Zugabe von VEGF oder „basic fibroblast growth factor“ (bFGF) mit dem Konstituens oder der Testverbindung behandelt. Die mitogene Reaktion auf VEGF oder bFGF



wird durch Messung des Einbaus von [ $^3\text{H}$ ]Thymidin in die Zell-DNA bestimmt.

### **Materialien**

#### 5 HUVECs

Als Primärkulturisolate tiefgefrorene HUVECs werden von Clonetics Corp bezogen. Die Zellen werden im Endothel-Wachstumsmedium (Endothelial Growth Medium = EGM; Clonetics) erhalten und in der 3. – 7. Passage für die Mitogenitätsassays verwendet.

10

#### Kulturplatten

NUNCCLON 96-Well-Polystyrol-Gewebekulturplatten (NUNC #167008).

#### Assay-Medium

15

Nach Dulbecco modifiziertes Eagle-Medium mit 1 g/ml Glucose (DMEM mit niedrigem Glucosegehalt; Mediatech) plus 10% (v/v) fötales Rinderserum (Clonetics).

#### Testverbindungen

20

Mit den Arbeitsstammlösungen der Testverbindungen wird mit 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) solange eine Reihenverdünnung durchgeführt, bis ihre Konzentrationen um das 400-fache höher als die gewünschte Endkonzentration sind. Die letzten Verdünnungen (Konzentration 1×) werden unmittelbar vor Zugabe zu den Zellen mit Assay-Medium hergestellt.

25

#### 10× Wachstumsfaktoren

Lösungen des menschlichen VEGF 165 (500 ng/ml; R&D Systems) und bFGF (10 ng/ml; R&D Systems) werden mit Assay-Medium hergestellt.

#### 10× [ $^3\text{H}$ ]-Thymidin

30

[Methyl- $^3\text{H}$ ]-Thymidin (20 Ci/mmol; Dupont-NEN) wird mit DMEM-Medium mit niedrigem Glucosegehalt auf 80  $\mu\text{Ci/ml}$  verdünnt.

#### Zellwaschmedium

Hank's balanced salt solution (Mediatech) mit 1 mg/ml Rinderserumalbumin (Boehringer-Mannheim).

## Zell-Lyse-Lösung

1 N NaOH, 2% (w/v) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

## Verfahren 1

5 In EGM gehaltene HUVEC-Einzelzellschichten werden durch Trypsinbehandlung geerntet und in einer Dichte von 4000 Zellen pro 100 µl Assay-Medium pro Näpfchen in 96-Well-Platten überimpft. Das Wachstum der Zellen wird 24 Stunden bei 37°C in einer 5% CO<sub>2</sub> enthaltenden feuchten Atmosphäre gestoppt.

## 10 Verfahren 2

Das Wachstumsstoppmedium wird durch 100 µl Assay-Medium ersetzt, das entweder das Konstituens (0,25% [v/v] DMSO) oder die erwünschte Endkonzentration der Testverbindung enthält. Alle Bestimmungen werden  
15 in dreifacher Wiederholung durchgeführt. Die Zellen werden dann 2 Stunden bei 37°C/5% CO<sub>2</sub> inkubiert, so dass die Testverbindungen in die Zellen eindringen können.

## Verfahren 3

20 Nach 2-stündiger Vorbehandlung werden die Zellen durch Zugabe von 10 µl Assay-Medium, 10× VEGF-Lösung oder 10× bFGF-Lösung pro Näpfchen stimuliert. Die Zellen werden dann bei 37°C/5% CO<sub>2</sub> inkubiert.

## Verfahren 4

25 Nach 24 Stunden in Anwesenheit der Wachstumsfaktoren wird mit 10× [<sup>3</sup>H]-Thymidin (10 µl/well) versetzt.

## Verfahren 5

30 Drei Tage nach dem Versetzen mit [<sup>3</sup>H]-Thymidin wird das Medium abgesaugt und die Zellen werden zweimal mit Zellwaschmedium gewaschen (400 µl/well, anschließend 200 µl/well). Die gewaschenen, adhärenen Zellen werden dann durch Zugabe von Zell-Lyse-Lösung (100 µl/well) und 30-minutiges Erwärmen auf 37°C solubilisiert. Die Zell-Lysate werden in 7-ml-Szintillationsröhrchen aus Glas, die 150 µl Wasser  
35 enthalten, überführt. Man versetzt mit dem Szintillations-Cocktail (5 ml/Röhrchen), und die mit den Zellen assoziierte Radioaktivität wird flüssigkeitsszintillationsspektroskopisch bestimmt.

Gemäß diesen Assays stellen die Verbindungen der Formel I VEGF-Hemmer dar und eignen sich daher zur Hemmung der Angiogenese, wie bei der Behandlung von Augenkrankheiten, z.B. diabetischer Retinopathie, und zur Behandlung von Karzinomen, z.B. festen Tumoren. Die  
5 vorliegenden Verbindungen hemmen die VEGF-stimulierte Mitogenese von kultivierten menschlichen Gefäßendothelzellen mit HK50-Werten von 0,01-5,0  $\mu$ M. Diese Verbindungen sind im Vergleich zu verwandten Tyrosinkinasen (z.B. FGFR1 sowie Src-Familie; zur Beziehung zwischen  
10 Src-Kinasen und VEGFR-Kinasen siehe Eliceiri et al., Molecular Cell, Bd. 4, S.915-924, Dezember 1999) auch selektiv.

Die **TIE-2**-Tests können z.B. analog der in WO 02/44156 angegebenen  
15 Methoden durchgeführt werden.  
Der Assay bestimmt die inhibierende Aktivität der zu testenden Substanzen bei der Phosphorylierung des Substrats Poly(Glu, Tyr) durch Tie-2-Kinase in Gegenwart von radioaktivem  $^{33}\text{P}$ -ATP. Das phosphorylierte  
20 Substrat bindet während der Inkubationszeit an die Oberfläche einer "flashplate"-Mikrotiterplatte. Nach Entfernen der Reaktionsmischung wird mehrmals gewaschen und anschließend die Radioaktivität an der  
Oberfläche der Mikrotiterplatte gemessen. Ein inhibierender Effekt der zu  
messenden Substanzen hat eine geringere Radioaktivität, verglichen mit  
25 einer ungestörten enzymatischen Reaktion, zur Folge.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den  
nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls  
30 erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase  
über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an  
Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel:  
35 Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$   
FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$   
ESI (Electrospray Ionization)  $(M+H)^+$

- 5 Die Thienopyrimidinderivate können analog den nachstehend aufgeführten Beispielen hergestellt werden.

Beispiel 1

- 10 Eine Lösung von 3,29 g 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin in 80 ml Dichlormethan wird mit 3,02 g 3,4-Methylenedioxybenzylamin ("A") versetzt und nach Zugabe von 1,52 g Triethylamin 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 3,38 g 2-Chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 162°.

- 20 Analog erhält man durch Umsetzung von "A" mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin 2-Chlor-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- 25 mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin 2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 222°;

- 30 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin 2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- 35 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin, F. 148°;

10 mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2,6-Dichlor-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

15 mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

20 mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

25 mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

30 mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin  
mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
35 2-Chlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;



- mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 5 mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-ethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
25 2,6-Dichlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
30 2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
35 2-Chlor-6-nitro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

10

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Dimethoxy-benzylamin mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-ethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,6-Dichlor-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

10

mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-nitro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

15

mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

20

mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin

25

mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

30

mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-benzylamino-[1]- benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

- mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-ethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2,6-Dichlor-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2,5-Dichlor-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-nitro-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-dimethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-trifluormethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.
- Analog erhält man durch Umsetzung von 4-Fluorbenzylamin
- 30 mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

10 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

15 mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-ethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2,6-Dichlor-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
20 mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2,5-Dichlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
25 2-Chlor-6-nitro-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin.

35 Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Dichlorbenzylamin  
mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin



2-Chlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

15

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

20

mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-ethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

25

2,6-Dichlor-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

30

mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-nitro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

10 Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Nitrobenzylamin  
mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2,6-Dichlor-4-(3-nitrobenzylamin)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

5 2-Chlor-6-nitro-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin.

15

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxyphenethylamin

mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

20

mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

25

mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

10 mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2,6-Dichlor-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

15 mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

25 mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Ethylendioxybenzylamin  
mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
35 2-Chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

- mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 5 mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
20 2-Chlor-6-ethyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
25 2,6-Dichlor-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 30 mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-nitro-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 35 mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

5        2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

### Beispiel 2

10

1,67 g 2-Chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, 1,02 g Imidazol und 2 g Phenol werden 5 Stunden bei 150 ° erhitzt. Nach Abkühlen wird der Rückstand in Dichlormethan gelöst und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1,0 g 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 248-250°.

15

Analog erhält man durch Umsetzung von Imidazol mit den unter Beispiel 1 erhaltenen 2-Chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-Derivaten, die in 4-Stellung Arylalkylamino-substituiert sind, die nachstehenden Verbindungen

20

2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 238°;

25

2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 218°;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 260°;

30

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 210°;

2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, Methansulfonat, F. 201°;

35

2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;



- 2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 245°
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- 2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 207°;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-benzylamino-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 197°;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- 2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
5 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
10 pyrimidin;  
2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-  
15 benzo-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
20 2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin, F. 199°;  
2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
25 2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
30 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
35 pyrimidin;

- 2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- 2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

30 Analog erhält man durch Umsetzung von Pyrazol mit den unter Beispiel 1 erhaltenen 2-Chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-Derivaten, die in 4-Stellung Arylalkylamino-substituiert sind, die nachstehenden Verbindungen

35 2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;



2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxybenzyl-  
amino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 210°;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-  
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

5 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

15 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

25 2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-benzylamino-[1]-benzothieno-  
5 [2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-  
10 pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-  
15 pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
20 pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
25 pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-  
30 d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
35 pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- 2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxy-  
phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-  
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

30 2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

35 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;



2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-ethyendioxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

5 Analog erhält man durch Umsetzung von 1,2,4-Triazol mit den unter  
Beispiel 1 erhaltenen 2-Chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-Derivaten, die in 4-  
Stellung Arylalkylamino-substituiert sind, die nachstehenden Verbindungen

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methyendioxybenzylamino)-  
10 thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methyendioxybenzyl-  
amino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methyendioxybenzyl-  
15 amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methyendioxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methyendioxybenzylamino)-  
20 thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methyendioxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methyendioxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methyendioxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methyendioxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methyendioxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-  
amino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dimethoxybenzyl-  
amino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dimethoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-benzylamino-[1]-benzo-
- 15 thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 10 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 15 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- 25 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-  
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- 35 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-ethylenedioxy-benzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;



2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

10

Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Methylimidazol mit den unter Beispiel 1 erhaltenen 2-Chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-Derivaten, die in 4-Stellung Arylalkylamino-substituiert sind, die nachstehenden Verbindungen

15

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, amorph;

20

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-chlor-4-methoxy-  
benzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-chlor-4-  
methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxy-  
benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methyl-1-yl)-6-nitro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dimethoxybenzyl-  
amino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dimethoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dimethoxybenzyl-  
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-benzylamino-[1]-benzo-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-benzylamino-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-benzylamino-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 35 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dichlorbenzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dichlorbenzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;



2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

### Beispiel 3

25 5 g 2-Amino-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen wird mit 2,7 g 3-Cyanpyridin in 40 ml Dioxan gelöst. Anschließend wird für 5 Stunden gasförmiges HCl durch die Lösung geleitet. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 6 g 3,4-Dihydro-4-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

30 Der Ersatz der Ketogruppe durch Cl unter Ausbildung des aromatischen Pyrimidinrings erfolgt unter Standardbedingungen.

35 Eine Mischung aus 18 ml POCl<sub>3</sub> mit 6 g 3,4-Dihydro-4-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin unter Zusatz von 1,8 ml N,N-Dimethylanilin wird 4 Stunden gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 5 g 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Cyanpyridin und anschließender Reaktion mit  $\text{POCl}_3$

- 5 aus 2-Amino-4-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- aus 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-3-ethoxycarbonyl-benzothiophen  
10 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin, F. 143°;
- aus 2-Amino-4,5-cyclopenteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
15 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- aus 2-Amino-4,5-cyclohepteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 aus 2-Amino-5-ethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- aus 2-Amino-5-chlor-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
25 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- aus 2-Amino-4-chlor-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 aus 2-Amino-5-nitro-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- aus 2-Amino-4,5-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
35 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-5-trifluormethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

5 Analog erhält man durch Umsetzung von 5-Cyanisoxazol und  
anschließender Reaktion mit POCl<sub>3</sub>

aus 2-Amino-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 aus 2-Amino-4-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 aus 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-3-ethoxycarbonyl-benzothiophen  
4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

20 aus 2-Amino-4,5-cyclopenteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-4,5-cyclohepteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 aus 2-Amino-5-ethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 aus 2-Amino-5-chlor-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-4-chlor-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 aus 2-Amino-5-nitro-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-4,5-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

aus 2-Amino-5-trifluormethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

10 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Cyanpyrazin und anschließender Reaktion mit  $\text{POCl}_3$

aus 2-Amino-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

aus 2-Amino-4-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

aus 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-3-ethoxycarbonyl-benzothiophen

4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

aus 2-Amino-4,5-cyclopenteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-4,5-cyclohepteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

aus 2-Amino-5-ethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

aus 2-Amino-5-chlor-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- aus 2-Amino-4-chlor-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5  
aus 2-Amino-5-nitro-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10  
aus 2-Amino-4,5-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- aus 2-Amino-5-trifluormethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.
- 15  
Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Cyanpyridin und  
anschließender Reaktion mit POCl<sub>3</sub>
- 20  
aus 2-Amino-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- aus 2-Amino-4-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25  
aus 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-3-ethoxycarbonyl-benzothiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 30  
aus 2-Amino-4,5-cyclopenteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35  
aus 2-Amino-4,5-cyclohepteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-5-ethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 aus 2-Amino-5-chlor-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-4-chlor-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
10

aus 2-Amino-5-nitro-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 aus 2-Amino-4,5-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-5-trifluormethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.  
20

Analog erhält man durch Umsetzung von 4-Cyanpyridin und  
anschließender Reaktion mit  $\text{POCl}_3$

25 aus 2-Amino-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-4-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
30

aus 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-3-ethoxycarbonyl-benzothiophen  
4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
35

aus 2-Amino-4,5-cyclopenteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen



4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-4,5-cyclohepteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

aus 2-Amino-5-ethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

aus 2-Amino-5-chlor-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-4-chlor-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

aus 2-Amino-5-nitro-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

aus 2-Amino-4,5-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-5-trifluormethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

25

#### Beispiel 4

30

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-  
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 215°;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)- 5,6,7,8-tetra-  
hydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclo-  
penteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclo-  
hepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.  
5
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-  
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin



2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-  
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 185°;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

5           2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-  
          [2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

10           2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-  
          [2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin

15           2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetra-  
          hydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

20           2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-  
          thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

25           2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-  
          thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

30           2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-  
          d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

35           2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-  
          d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetra-  
hydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclo-  
penteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclo-  
hepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-  
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;



- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-  
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-  
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

5

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Dimethoxy-benzylamin

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetra-hydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

35

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
25 2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
30 2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
35 2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-  
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;



- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.  
10
- Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-  
[2,3-d]-pyrimidin, F. 189°;  
25
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
40

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
15 2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-benzylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
30 2-(Isoxazol-5-yl)-4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
35 2-(Isoxazol-5-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;



- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-benzylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-benzylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-benzylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-benzylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-benzylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
35

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin

5

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

10

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

20

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

25

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

35

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
15 2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
20 2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-  
25 pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-  
30 pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin.  
15
- Analog erhält man durch Umsetzung von 4-Fluorbenzylamin
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin



2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

-- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
40

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Dichlorbenzylamin

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;



- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
5 2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
10 2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
15 2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
20 2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
25 2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
30 2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
35 2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Nitrobenzylamin

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;



- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
5        2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
         benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
10       2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-  
         d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
15       2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-  
         d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
20       2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-  
         pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
25       2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-  
         pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
30       2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-  
         d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
35       2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
         2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-  
         pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin.  
30
- Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxyphenethylamin
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin



2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6,7,8-  
tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-  
cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-  
cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-ethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-chlor-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-chlor-6-  
methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-nitro-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-dimethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6,7,8-tetra-  
hydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-cyclo-  
penteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-cyclo-  
hepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-ethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-chlor-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-chlor-6-  
methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-nitro-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-dimethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-  
trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-  
cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-ethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 10
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-chlor-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 15
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-chlor-6-  
methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-nitro-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 25
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-dimethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.
- 35
- Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Ethylendioxybenzylamin
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin



2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
- 5        2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
- 10       2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
- 15       2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
- 20       2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
- 25       2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
- 30       2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
- 35       2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-  
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
5
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
10
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
15
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
20
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
25
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin;  
30
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;  
35
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.



Analog erhält man durch Umsetzung von Phenethylamin

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

5           2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

10           2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin

15           2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

20           2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

25           2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

30           2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

35           2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

35           2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
15 2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-  
20 pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin

5        2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

10       2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

15       2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

20       2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25       mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

30       mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

35       2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
10 2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
15 pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
20 2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
25 2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
30 2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

5 2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

10 2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

15 2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

#### Beispiel 5

20 Eine Lösung von 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin in Methanol wird in Gegenwart von Raney-Nickel hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingeeengt. Man erhält nach Umkristallisation 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-aminobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

25

#### Beispiel 6

30 Eine Lösung von 6 g 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-amino-benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin und 0,5 g Titan-tetrachlorid in 100 ml Methanol wird mit 1 ml frisch destilliertem Acetaldehyd versetzt. Anschließend gibt man 4 g Natriumcyanborhydrid dazu und rührt 30 Stunden. Man gibt halbkonzentrierte Salzsäure dazu, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-N-ethylamino-benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

35



Beispiel 7

Analog Beispiel 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

- 5            2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-difluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 212°;  
             2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 221°;
- 10           2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 241°;  
             2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 217°;
- 15           2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 250°;  
             2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-benzylamino--[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 190°;
- 20           2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 231°;  
             2-(Imidazol-1-yl)-6-isopropyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 192°;
- 25           2-(Imidazol-1-yl)-6-propyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 183°.

Beispiel 8

30

Analog Beispiel 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

- 2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 175°;
- 2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 140°;

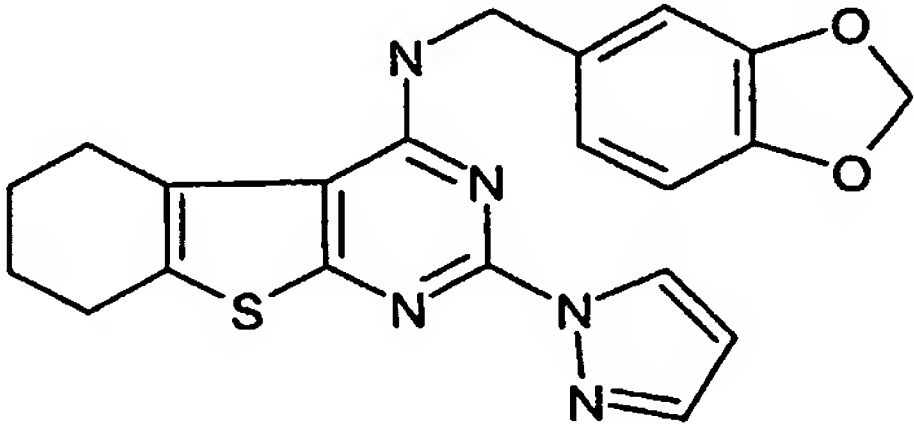
- 5
- 2-(Morpholin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,  
2-(Morpholin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin,  
2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin,  
2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 217°;
- 10
- 2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 213°;  
2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin,
- 15
- 2-[4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-yl]-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 243°;  
2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 136-138°;
- 20
- 2-[4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-yl]-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, Zersetzung 241°;  
2-[4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-yl]-4-(3-chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 274°.

25

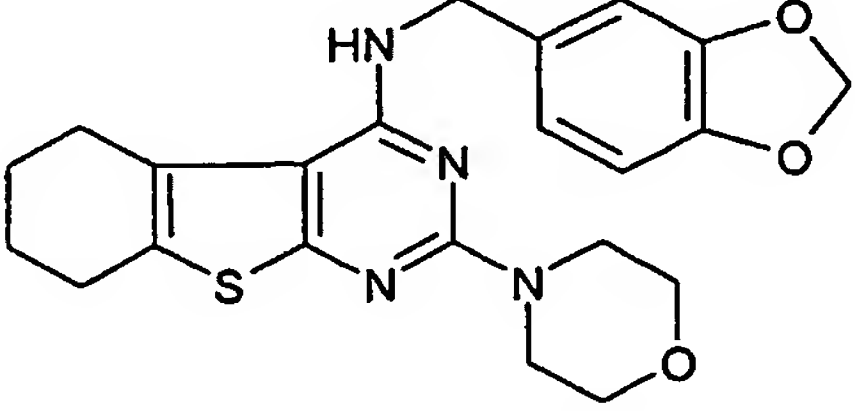
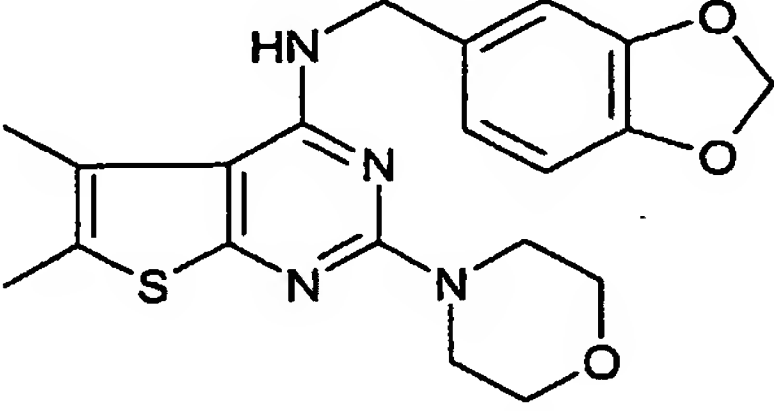
Pharmakologische Testergebnisse

30

35

Formel	Inhibierung von TIE-2 IC <sub>50</sub> (nmol/l)	Inhibierung von RAF IC <sub>50</sub> (µMol )
	150	

5  
  
  
10  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
15  
  
  
  
  
  
  
20  
  
  
  
  
  
  
25  
  
  
  
  
  
  
30  
  
  
  
  
  
  
35

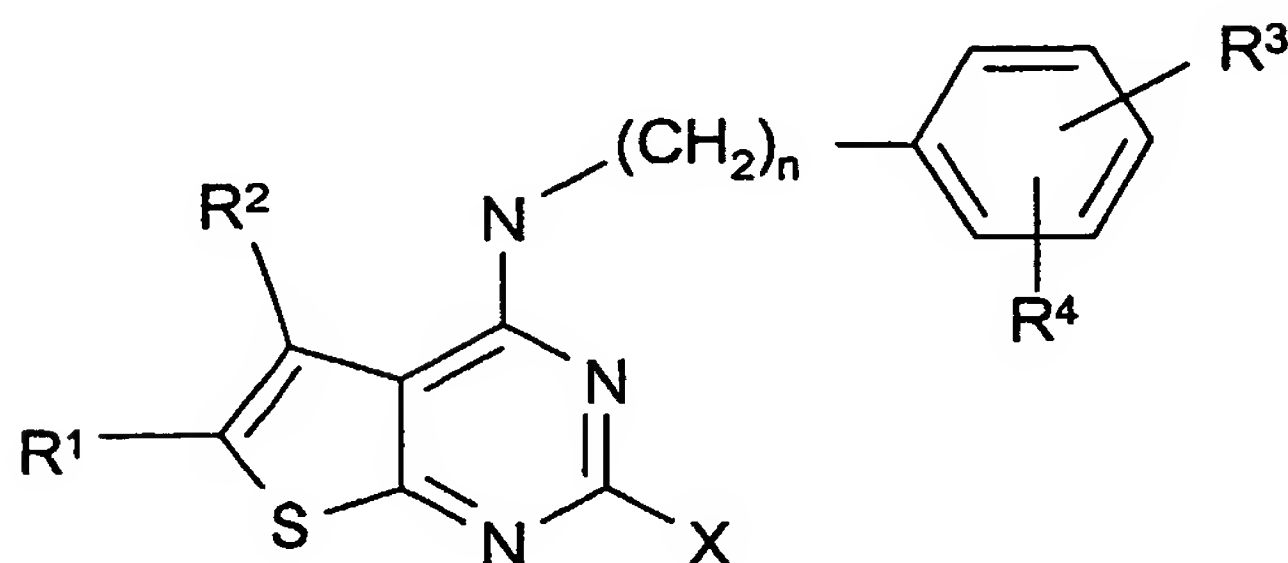
		4.3
		5.3

# Patentansprüche

## 1. Verwendung von Verbindungen der Formel I

5

10



I

worin

15

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Alkenyl, Alkynyl,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$  oder Hal,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

$R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH, Hal,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , NHA oder NAA',

20

$R^3$  und  $R^4$  zusammen auch  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$  oder  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,

A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, wobei auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,

25

X einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal oder  $\text{CF}_3$  substituierten ungesättigten 5-7-gliedrigen Heterocyclus mit 1-4 N, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, oder Morpholinyl, 4-Y-Piperidin-1-yl oder 4-Y-Piperazin-1-yl,

30

Y H, A, OH,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  oder  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

Hal F, Cl, Br oder I

35

und

n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

10 2. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen der Formel I, worin

X Morpholiny, 4-Y-Piperidin-1-yl, 4-Y-Piperazin-1-yl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-Methyl-1-imidazol-1-yl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl oder Pyrazinyl,

20  $R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

$R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, OA, OH oder Hal,

$R^3$  und  $R^4$  zusammen -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,

25 Y H, A, OH, -CH<sub>2</sub>OH oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,

bedeuten,

sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

3. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe

(a) 2-(1-Imidazolyl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-thieno[2,3-d]-pyrimidin;

35

- 5 (b) 2-(1-Imidazolyl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxy-benzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (c) 2-(1-Imidazolyl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (d) 2-(1-Imidazolyl)-5-chlor-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (e) 2-(1-Imidazolyl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 (f) 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (g) 2-(Pyrazol-1-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 (h) 2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,
- (i) 2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,
- 20 (j) 2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

25 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 30 4. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei die Kinasen ausgewählt sind aus der Gruppe der Tyrosinkinasen und Raf-Kinasen.
5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei es sich bei den Tyrosinkinasen um TIE-2, VEGFR, PDGFR, FGFR und/oder FLT/KDR handelt.

6. Verwendung nach Anspruch 4 von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der Tyrosinkinase durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.
- 10 7. Verwendung nach Anspruch 6, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung von TIE-2, VEGFR, PDGFR, FGFR und/oder FLT/KDR durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.
- 15 8. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7, wobei die zu behandelnde Krankheit ein fester Tumor ist.
- 20 9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei der feste Tumor aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen  
25 Systems, des Magens, des Kehlkopfs und/oder der Lunge stammt.
- 30 10. Verwendung nach Anspruch 8, wobei der feste Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom stammt.
- 35 11. Verwendung nach Anspruch 8, wobei der feste Tumor aus der Gruppe der Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom stammt.

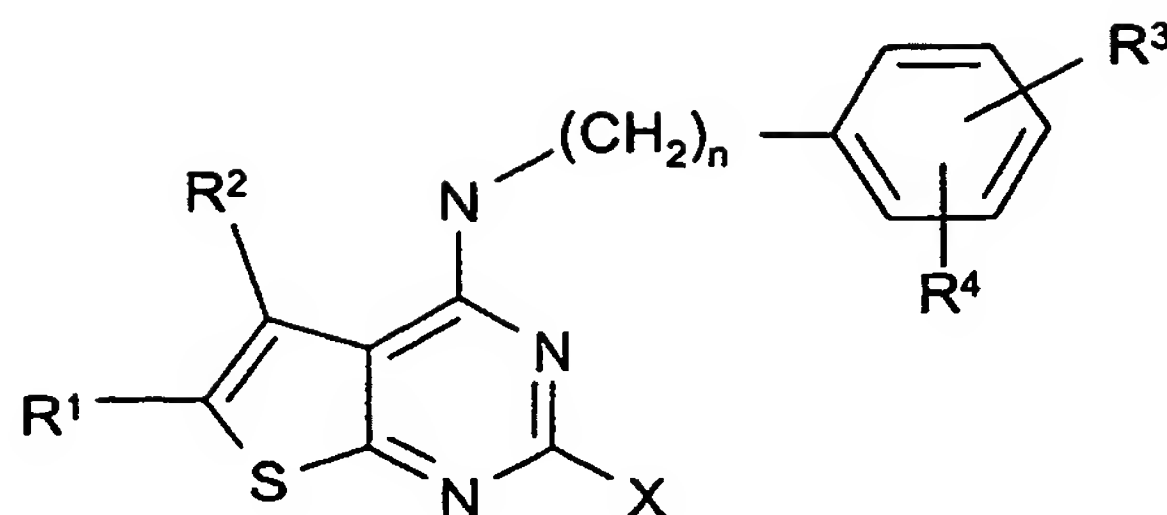


12. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7, wobei die zu behandelnde Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.
- 5 13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie stammt.
- 10 14. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7 zur Behandlung einer Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist.
- 15 15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei es sich bei der Krankheit um eine Augenkrankheit handelt.
- 20 16. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7 zur Behandlung von Retina-Vaskularisierung, diabetischer Retinopathie, altersbedingter Makula-Degeneration und/oder Entzündungskrankheiten.
- 25 17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei die Entzündungskrankheit aus der Gruppe rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontakt-dermatitis und Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion stammt.
- 30 18. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7 zur Behandlung von Knochen-Pathologien, wobei die Knochenpathologie aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis stammt.
- 35 19. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von festen Tumoren, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Verbindung aus der Gruppe 1)

- 5  
10  
15  
20  
25  
30  
35
- Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.
20. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von festen Tumoren wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit Radiotherapie und einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.
21. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die auf einer gestörten TIE-2-Aktivität beruhen, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit einem Wachstumsfaktorrezeptor-Hemmer verabreicht wird.
22. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4 vonm Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Raf-Kinasen verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden.
23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei die Raf-Kinase aus der Gruppe bestehend aus A-Raf, B-Raf und Raf-1 ausgewählt wird.

- 5 24. Verwendung nach Anspruch 22, wobei die Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe der hyperproliferativen und nicht hyperproliferativen Erkrankungen.
25. Verwendung nach Anspruch 22 oder 24, wobei die Erkrankung Krebs ist.
- 10 26. Verwendung nach Anspruch 22 oder 24, wobei die Erkrankung nicht krebsartig ist.
- 15 27. Verwendung nach Anspruch 22, 24 oder 26, wobei die nicht krebsartigen Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartiger Prostatahyperplasie, immunologischer Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten.
- 20 28. Verwendung nach einem der Ansprüche 22, 24 oder 25 wobei die Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolo-  
25 rektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischem Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphom, chronischer Leukämie und akuter Leukämie.
- 30 29. Verbindungen der Formel I
- 35

5



worin

10

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Alkenyl, Alkynyl,  
NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> oder Hal,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

$R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH, Hal, NO<sub>2</sub>,  
NH<sub>2</sub>, NHA oder NAA',

15

$R^3$  und  $R^4$  zusammen auch -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder  
-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,

A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
wobei auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein  
können,

20

X Morpholinyl, 4-Y-Piperidin-1-yl oder 4-Y-Piperazin-1-yl,

Y H, A, OH, -CH<sub>2</sub>OH oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,

Hal F, Cl, Br oder I

und

25

n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

30

30. Verbindungen nach Anspruch 29, worin

X Morpholinyl, 4-Y-Piperidin-1-yl oder 4-Y-Piperazin-1-yl,

35

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

$R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, OA, OH oder Hal,  
 $R^3$  und  $R^4$  zusammen -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder  
-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,

bedeuten,

5

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

10

31. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I  
nach Anspruch 29 oder 30 und/oder ihre pharmazeutisch  
verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich  
deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls  
Träger- und/oder Hilfsstoffe.

15

20

25

30

35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP2004/011551

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D495/04 A61K31/505 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BOEHM R ET AL: "UEBER THIENO-VERBINDUNGEN 5. MITTEILUNG: BASISCH SUBSTITUIERTE THIENOÄ2,3-DÜPYRIMIDINE THIENO COMPOUNDS PART 5: BASICALLY SUBSTITUTED THIENOÄ2,3-DÜPYRIMIDINES" PHARMAZIE, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN, DD, vol. 41, no. 1, 1986, pages 23-25, XP001203411 ISSN: 0031-7144 Verbindungen 29-31	29-31
X	US 6 133 271 A (PAMUKCU ET AL) 17 October 2000 (2000-10-17) Formel I, Beispiele column 3, line 40 - column 4, line 21 column 4, line 24 - column 5, line 5 ----- -/--	1-11, 21-31

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2005

Date of mailing of the international search report

08/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rudolf, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/011551

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 167 367 A1 (NIPPON SODA CO., LTD) 2 January 2002 (2002-01-02)  Formel 1, paragraphs '0002!, '0005!, '0015!, '0100!  -----	1-7, 22, 24, 26, 27, 29-31
Y	WO 98/06722 A1 (MERCK PATENT GMBH; ROCHUS, JONAS; SCHELLING, PIERRE; KLUXEN, FRANZ-WER) 19 February 1998 (1998-02-19) Formel 1, page 3, lines 4-6  -----	1-7, 21-24, 26
Y	SYBERTZ E ET AL: "Inhibitors of PDE1 and PDE5 cGMP phosphodiesterases : patents and therapeutic potential" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 7, no. 6, 1997, pages 631-639, XP002178692 ISSN: 1354-3776 pages 637-638  -----	1-7, 21-24, 26
A	US 6 130 223 A (JONAS ET AL) 10 October 2000 (2000-10-10) column 7, lines 10-17 Formel I, column 2, line 23 - column 3, line 25  -----	1-31
A	US 5 948 911 A (PAMUKCU ET AL) 7 September 1999 (1999-09-07) Formel I, column 3, line 40 - column 4, line 65  -----	1-31
A	WO 03/051346 A2 (ALTANA PHARMA AG; GHOFrani, ARDESCHIR; GRIMMINGER, FRIEDRICH, JOSEF; S) 26 June 2003 (2003-06-26) claims 19, 24, 45  -----	1-31
A	WO 03/035653 A1 (NIPPON SODA CO., LTD; YAMADA, HIROKAZU; UCHIDA, SEIICHI; UMEDA, NOBUHIR) 1 May 2003 (2003-05-01) Formel I  -----	1-31



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/011551

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6133271	A	17-10-2000	US 6432950 B1	13-08-2002
EP 1167367	A1	02-01-2002	AU 3453900 A	23-10-2000
			CA 2365578 A1	12-10-2000
			US 6482948 B1	19-11-2002
			CN 1346358 T	24-04-2002
			EP 1323719 A1	02-07-2003
			WO 0059912 A1	12-10-2000
WO 9806722	A1	19-02-1998	DE 19632423 A1	19-02-1998
			AT 233265 T	15-03-2003
			AU 725227 B2	12-10-2000
			AU 4203597 A	06-03-1998
			BR 9711062 A	17-08-1999
			CA 2263561 A1	19-02-1998
			CN 1227560 A , B	01-09-1999
			CZ 9900448 A3	12-05-1999
			DE 59709404 D1	03-04-2003
			DK 920431 T3	02-06-2003
			EP 0920431 A1	09-06-1999
			ES 2191192 T3	01-09-2003
			HK 1021731 A1	13-12-2002
			HU 0001607 A2	28-10-2000
			IL 128504 A	12-01-2003
			JP 2000516223 T	05-12-2000
			KR 2000029932 A	25-05-2000
			NO 990643 A	11-02-1999
			NZ 334600 A	28-07-2000
			PL 331538 A1	19-07-1999
			PT 920431 T	31-07-2003
			RU 2199541 C2	27-02-2003
			SI 920431 T1	31-08-2003
			SK 16499 A3	11-06-1999
			TR 9900308 T2	21-04-1999
			US 6110920 A	29-08-2000
			ZA 9707156 A	19-02-1998
US 6130223	A	10-10-2000	DE 19644228 A1	30-04-1998
			AT 246689 T	15-08-2003
			AU 726639 B2	16-11-2000
			AU 4945097 A	15-05-1998
			BR 9712652 A	26-10-1999
			CA 2269815 A1	30-04-1998
			CN 1240450 A , B	05-01-2000
			CZ 9901422 A3	14-07-1999
			DE 59710547 D1	11-09-2003
			DK 934321 T3	03-11-2003
			WO 9817668 A1	30-04-1998
			EP 0934321 A1	11-08-1999
			ES 2201275 T3	16-03-2004
			HK 1024484 A1	09-01-2004
			HU 9904680 A2	28-05-2000
			JP 2001502342 T	20-02-2001
			KR 2000052772 A	25-08-2000
			NO 991951 A	17-06-1999
			PL 332970 A1	25-10-1999
			PT 934321 T	31-12-2003
			RU 2197492 C2	27-01-2003

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP2004/011551

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 6130223	A	SK 50299 A3 TW 457242 B ZA 9709516 A	13-03-2000 01-10-2001 12-05-1998	
US 5948911	A	07-09-1999	NONE	
WO 03051346	A2	26-06-2003	AU 2002361417 A1 CA 2470210 A1 EP 1461022 A2	30-06-2003 26-06-2003 29-09-2004
WO 03035653	A1	01-05-2003	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011551

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D495/04 A61K31/505 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BOEHM R ET AL: "UEBER THIENO-VERBINDUNGEN 5. MITTEILUNG: BASISCH SUBSTITUIERTE THIENOÄ2,3-DÜPYRIMIDINE THIENO COMPOUNDS PART 5: BASICALLY SUBSTITUTED THIENOÄ2,3-DÜPYRIMIDINES" PHARMAZIE, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN, DD, Bd. 41, Nr. 1, 1986, Seiten 23-25, XP001203411 ISSN: 0031-7144 Verbindungen 29-31	29-31
X	US 6 133 271 A (PAMUKCU ET AL) 17. Oktober 2000 (2000-10-17) Formel I, Beispiele Spalte 3, Zeile 40 - Spalte 4, Zeile 21 Spalte 4, Zeile 24 - Spalte 5, Zeile 5	1-11, 21-31



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Januar 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/02/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rudolf, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011551

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	EP 1 167 367 A1 (NIPPON SODA CO., LTD) 2. Januar 2002 (2002-01-02)  Formel 1, Absätze '0002!, '0005!, '0015!, '0100! -----	1-7, 22, 24, 26, 27, 29-31
Y	WO 98/06722 A1 (MERCK PATENT GMBH; ROCHUS, JONAS; SCHELLING, PIERRE; KLUXEN, FRANZ-WER) 19. Februar 1998 (1998-02-19) Formel 1, Seite 3, Zeilen 4-6 -----	1-7, 21-24, 26
Y	SYBERTZ E ET AL: "Inhibitors of PDE1 and PDE5 cGMP phosphodiesterases : patents and therapeutic potential" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, Bd. 7, Nr. 6, 1997, Seiten 631-639, XP002178692 ISSN: 1354-3776 Seiten 637-638 -----	1-7, 21-24, 26
A	US 6 130 223 A (JONAS ET AL) 10. Oktober 2000 (2000-10-10) Spalte 7, Zeilen 10-17 Formel I, Spalte 2, Zeile 23 - Spalte 3, Zeile 25 -----	1-31
A	US 5 948 911 A (PAMUKCU ET AL) 7. September 1999 (1999-09-07) Formel I, Spalte 3, Zeile 40 - Spalte 4, Zeile 65 -----	1-31
A	WO 03/051346 A2 (ALTANA PHARMA AG; GHOFrani, ARDESCHIR; GRIMMINGER, FRIEDRICH, JOSEF; S) 26. Juni 2003 (2003-06-26) Ansprüche 19, 24, 45 -----	1-31
A	WO 03/035653 A1 (NIPPON SODA CO., LTD; YAMADA, HIROKAZU; UCHIDA, SEIICHI; UMEDA, NOBUHIR) 1. Mai 2003 (2003-05-01) Formel I -----	1-31

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011551

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 6133271	A	17-10-2000	US	6432950 B1	13-08-2002
EP 1167367	A1	02-01-2002	AU	3453900 A	23-10-2000
			CA	2365578 A1	12-10-2000
			US	6482948 B1	19-11-2002
			CN	1346358 T	24-04-2002
			EP	1323719 A1	02-07-2003
			WO	0059912 A1	12-10-2000
WO 9806722	A1	19-02-1998	DE	19632423 A1	19-02-1998
			AT	233265 T	15-03-2003
			AU	725227 B2	12-10-2000
			AU	4203597 A	06-03-1998
			BR	9711062 A	17-08-1999
			CA	2263561 A1	19-02-1998
			CN	1227560 A , B	01-09-1999
			CZ	9900448 A3	12-05-1999
			DE	59709404 D1	03-04-2003
			DK	920431 T3	02-06-2003
			EP	0920431 A1	09-06-1999
			ES	2191192 T3	01-09-2003
			HK	1021731 A1	13-12-2002
			HU	0001607 A2	28-10-2000
			IL	128504 A	12-01-2003
			JP	2000516223 T	05-12-2000
			KR	2000029932 A	25-05-2000
			NO	990643 A	11-02-1999
			NZ	334600 A	28-07-2000
			PL	331538 A1	19-07-1999
			PT	920431 T	31-07-2003
			RU	2199541 C2	27-02-2003
			SI	920431 T1	31-08-2003
			SK	16499 A3	11-06-1999
			TR	9900308 T2	21-04-1999
			US	6110920 A	29-08-2000
			ZA	9707156 A	19-02-1998
US 6130223	A	10-10-2000	DE	19644228 A1	30-04-1998
			AT	246689 T	15-08-2003
			AU	726639 B2	16-11-2000
			AU	4945097 A	15-05-1998
			BR	9712652 A	26-10-1999
			CA	2269815 A1	30-04-1998
			CN	1240450 A , B	05-01-2000
			CZ	9901422 A3	14-07-1999
			DE	59710547 D1	11-09-2003
			DK	934321 T3	03-11-2003
			WO	9817668 A1	30-04-1998
			EP	0934321 A1	11-08-1999
			ES	2201275 T3	16-03-2004
			HK	1024484 A1	09-01-2004
			HU	9904680 A2	28-05-2000
			JP	2001502342 T	20-02-2001
			KR	2000052772 A	25-08-2000
			NO	991951 A	17-06-1999
			PL	332970 A1	25-10-1999
			PT	934321 T	31-12-2003
			RU	2197492 C2	27-01-2003

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011551

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
US 6130223	A	SK 50299 A3 TW 457242 B ZA 9709516 A	13-03-2000 01-10-2001 12-05-1998	
US 5948911	A	07-09-1999	KEINE	
WO 03051346	A2	26-06-2003	AU 2002361417 A1 CA 2470210 A1 EP 1461022 A2	30-06-2003 26-06-2003 29-09-2004
WO 03035653	A1	01-05-2003	KEINE	